

**ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DİYABETİK HASTALAR İLE DİYABETİK OLMAYAN HASTALAR
ARASINDA COVID-19 ENFEKSİYONUNUN ŞİDDETİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Hadeer Ghazi Kadhim KADHIM

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ÇANKIRI
2023**

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Hadeer Ghazi Kadhim KADHIM tarafından hazırlanan “**Diyabetik Hastalar İle Diyabetik Olmayan Hastalar Arasında Covid-19 Enfeksiyonunun Şiddetinin Karşılaştırılması**” adlı tez çalışması 23/07/2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Prof. Dr. Oral DÜZDEMİR

Eş Danışman : Dr. Öğr. Üyesi Saade Abdalkareem JASIM

Jüri Üyeleri :

Başkan : Prof. Dr. Oral DÜZDEMİR
Biyoloji Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Gökhan NUR
Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı
İskenderun Teknik Üniversitesi

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Filiz Sarıkaya PEKACAR
Biyoloji Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. Hamit ALYAR

Enstitü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum “**Diyabetik Hastalar İle Diyabetik Olmayan Hastalar Arasında Covid-19 Enfeksiyonunun Şiddetinin Karşılaştırılması**” konulu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezin Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü’nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın Çankırı Karatekin Üniversitesi tarafından kullanılan “Bilimsel İntihal Tespit Programı”yla tarandığını, “intihal içermediğini” beyan ederim. Çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim (23/07/2023).

Hadeer Ghazi Kadhim KADHIM

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

DİYABETİK HASTALAR İLE DİYABETİK OLMAYAN HASTALAR ARASINDA COVID-19 ENFEKSİYONUNUN ŞİDDETİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hadeer Ghazi Kadhim KADHIM

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Oral DÜZDEMİR
Eş Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Saade Abdalkareem JASIM

Birçok araştırmada, COVID-19 gelişen diyabetik bireylerin, COVID-19 olmayanlara göre daha kötü prognoza ve daha yüksek ölüm oranına sahip olduğunu göstermiştir. Diyabetin, COVID-19 enfeksiyonu semptomlarını niçin daha fazla şiddetlendirdiğine neyin neden olduğu bilinmemektedir. Koronavirüs hastalığı pandemisinin (COVID-19) başladığı 2019'dan bu yana, bu hastalığın seyrinin laboratuvar belirteçlerini keşfetmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. COVID-19 ile ilgili laboratuvar biyobelirteçlerinin bulunması, hastalığa dahil olan patolojik süreçlere ilişkin içgörü sağlamaya da yardımcı olmaktadır. Bu vaka kontrol çalışmasına 2021 yılı Haziran ve Aralık ayları arasında katılımcılar dahil edilmiştir. COVID-19 ile enfekte diyabetikler ve kontrol grubu olarak da aynı yaş ve cinsiyetteki diyabetik olmayanlar olmak üzere yüz katılımcı iki gruba ayrıldı. Her iki grup da tek kullanımlık taşıma aracı ve nazofaringeal çubuklar kullanılarak COVID-19 için test edildi. Bu sürüntü, viral nükleik asidi çıkarmak ve üst solunum yolu akıntısını toplamak için virüsü bulmak üzere bir PCR-floresan probu kullanmak üzere laboratuvara nakledildi. Ek olarak, çalışma grupları arasında enfeksiyonun ciddiyeti ile ilişkili diğer belirteçleri araştırmak için her katılımcıdan 3 ml' kadar kan alındı. Her iki grupta da ortalama yaş 40'ın üzerindeydi ve erkek oranı kadın oranına göre daha yüksekti. Ek olarak, interleukin-6, C-reaktif protein, laktat dehidrojenaz, D-dimer ve ferritin serum konsantrasyonları diyabetik COVID-19 hastalarında diyabetik olmayan hastalara göre daha yüksekti. C-reaktif protein konsantrasyonu, laktat dehidrojenaz ve D-dimer arasında pozitif bir korelasyon ve ayrıca laktat dehidrojenaz konsantrasyonu ile ferritin konsantrasyonu arasında pozitif bir korelasyon bulundu. Sonuç olarak, COVID-19'u olan diyabetli hastalar, kalıcı inflamasyon ve yetersiz bağışıklık tepkisi nedeniyle diyabeti olmayanlara göre COVID-19 hastalığında daha ciddi risk altındaymış gibi görünmekte olup bu durum söz konusu hastalar için daha kötü bir prognoza neden olmaktadır.

2023, 70 sayfa

ANAHTAR KELİMELE: Diabetes mellitus, Covid-19, Interleukin-6, C-reaktif protein

ABSTRACT

Master of Science Thesis

COMPARISON OF THE SEVERITY OF COVID-19 INFECTION BETWEEN DIABETIC AND NONE- DIABETIC PATIENTS

Hadeer Ghazi Kadhim KADHIM

Çankırı Karatekin University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology

Advisor: Prof. Dr. Oral DÜZDEMİR
Co-Advisor: Asst. Prof. Dr. Saade Abdalkareem JASIM

The majority of research has shown that diabetic individuals who develop COVID-19 have a poorer prognosis and a higher death rate than those who do not acquire COVID-19. It is unknown what causes diabetes to exacerbate the symptoms of COVID-19 infection to a greater degree. Several studies have been conducted since the beginning of the coronavirus disease pandemic in 2019 (COVID-19) to discover laboratory determinants of this illness's course. The finding of laboratory biomarkers related to COVID-19 also helped shed insight into the pathological processes involved in the disease. This case-control study enrolled participants between June and December 2021. One hundred participants were divided into two groups: diabetics infected with COVID-19 and nondiabetics of the same age and gender serving as controls. Both groups were tested for COVID-19 using a single-use transport medium and nasopharyngeal swabs. This swab was transported to the lab to extract viral nucleic acid and utilize a PCR-fluorescent probe to locate the virus for collecting upper respiratory discharge. In addition, up to 3 ml of whole blood was collected from each participant to investigate other markers associated with the severity of infection among study groups. The mean age was over 40 years for both groups, and the male proportion was higher than the female proportion. In addition, the serum concentrations of interleukin-6, C-reactive protein, lactate dehydrogenase, D-dimer, and ferritin were more elevated in diabetic COVID-19 patients than in nondiabetic patients. A positive correlation was found between C-reactive protein concentration, lactate dehydrogenase, and D-dimer, as well as a positive correlation between lactate dehydrogenase concentration and ferritin concentration. In conclusion, Patients with diabetes who have COVID-19 seem to be at a greater risk of severe disease from COVID-19 than those who do not have diabetes because of persistent inflammation and inadequate immune response, which results in a poorer prognosis for these patients.

2023, 70 pages

Keywords: Diabetes mellitus, Covid-19, Interleukin-6, C-reactive protein

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tez danışmanım Prof. Dr. Oral DÜZDEMİR'e ve Dr. Öğr. Üyesi Saade Abdalkareem JASIM 'e sabırları, rehberlikleri ve anlayışları için teşekkür ederim.

Hadeer Ghazi Kadhim KADHIM

Çankırı, Temmuz 2023



İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
ÇİZELGELER LİSTESİ.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. LİTERATÜR İNCELEMESİ.....	3
2.1 SARS-CoV2 Kaynağı ve Yapısı	3
2.2 Başlatma ve Geliştirme Aşamaları	4
2.3 Bağışıklık Tepkisi.....	7
2.4 Bağışıklık-Kaçırma	9
2.5 Diyabet İle Kötüleşen COVID-19 Sonuçları Arasındaki İlişkinin Ardındaki Olası Süreçler	11
2.5.1 Aşırı aktif enflamasyon ve dengesiz bir bağışıklık tepkisi.....	12
2.5.2 Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) 2 ekspresyonu ve tutulumu	13
2.5.3 Trombotik bozukluklar ve damar sistemi arızası	15
2.6 COVID-19 Kaynaklı Bozulmuş Glikoz Düzeyleri İçin Önerilen Mekanizmalar	16
2.6.1 Enflamasyonun neden olduğu insülin direnci.....	18
2.6.2 Glukokortikoid tedavisi	18
2.7 İnterlökin-6 (IL-6) Sinyalinin Biyolojisi	20
2.8 COVID-19 Patofizyolojisinde İnterleukin -6'nın Rolü	21
3. MATERYAL VE YÖNTEM	23
3.1 Materyal	23
3.1.1 Araç ve gereçler	23
3.1.2 Kitler	23
3.2 Yöntem	24

3.2.1 Çalışma tasarımı ve örnek toplama	24
3.2.2 SARS-CoV-2 nükleik asit ekstraksiyonu.....	25
3.2.3 SARS-CoV-2 nükleik asit tespiti	25
3.2.4 İnterlökin-6 değerlendirmesi	27
3.2.5 C-reaktif proteinin değerlendirilmesi	28
3.2.6 Laktat dehidrojenazın değerlendirilmesi	29
3.2.7 Kreatin kinazın değerlendirilmesi.....	29
3.2.8 D-Dimer değerlendirmesi.....	29
3.2.9 Ferritin değerlendirmesi	30
3.2.10 İstatistiksel Analiz	30
4. BULGULAR.....	31
4.1 Çalışma Grupları Arasında Yaş Dağılımı	31
4.2 Çalışma Grupları Arasında Cinsiyet Dağılımı.....	32
4.3 Çalışma Grupları Arasında Serum IL-6 Konsantrasyonunun Karşılaştırılması	33
4.4 Çalışma Grupları Arasında Serum C-Reaktif Protein Konsantrasyonunun Karşılaştırılması.....	34
4.5 Çalışma Grupları Arasında Laktat Dehidrojenaz Serum Düzeyinin Karşılaştırılması.....	34
4.6 Çalışma Grupları Arasında D-Dimer Serum Düzeyinin Karşılaştırılması	35
4.7 Çalışma Grupları Arasında Serum Ferritin Konsantrasyonunun Karşılaştırılması.....	36
4.8 Çalışılan Belirteçler Arasındaki Korelasyon	37
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	45
KAYNAKLAR	47
EKLER.....	66
ÖZGEÇMİŞ.....	69

ŞEKİLLER LİSTESİ

%	Yüzde
°C	Santigrat Derece
µg	mikrogram
L	litre
mg	miligram
mL	millilitre
ng	nanogram
pg	pekogram
µl	microlitre



KISALTMALAR LİSTESİ

ACE-2	Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2
APC	Antijen sunan hücre
ARBS	Anjiyotensin reseptör blokerleri
ARDS	Akut solunum sıkıntısı sendromu
CD19	Küme farklılaşması-19
CD4	Küme farklılaşması-4
CD8	Küme farklılaşması-8
COVID-19	Koronavirus-2019
CRP	C-reaktif protein
CXCL-10	C-X-C motifli kemokin10
DUB	Deubikuitinasyon enzimi
ERGIC	Endoplazmik retikulum-Golgi ara bölmeleri
gp	glikoprotein
IFN	Interferon
IFN- α	Interferon-alfa
IgG	İmmün globulin-G
IgM	İmmün globulin-M
IL-17	İnterlökin -17
IL-2	İnterlökin n-2
IL-6	İnterlökin -6
IRS-1	İnsülin reseptörü -1
JAK-STAT	Janus Kinaz-sinyal dönüştürücü ve aktivatör yolu
KD	Kilo Dalton
LDH	Laktat dehidrojenaz
MERS-CoV	Ortadoğu solunum sendromu-Coronavirus
MHC-I	Majör doku uygunluk kompleksi -I
mRNA	Haberci Riboz nükleik asit
NK	Doğal öldürücü hücre
NLRs	NOD benzeri reseptörler
nsp	Yapısal olmayan proteinler
PAMP	Patojen ile ilişkili moleküler patern
PRR	Patern tanıma reseptörleri
RAS	Retiküler aktivasyon sistemi
RdRa	RNA'ya bağımlı RNA polimeraz
RLRs	IG-I benzeri reseptörler
RNA	Riboz nükleik asit
SARS-CoV-2	Şiddetli akut solunum sendromu -2
TEDDY	Gençlerde diyabetin çevresel belirleyicileri
TLRs	Toll benzeri reseptörler

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1 Şiddetli akut solunum sendromu ile ilişkili Coronavirüs 2'nin yapısı (Tai <i>et al.</i> 2020).....	4
Şekil 2.2 SARS-CoV-2 genomu ve yapısal olmayan proteinler (Dandekar and Perlman 2005)	6
Şekil 2.3 SARS-CoV-2'nin ortaya çıkışı ve gelişimi (Rabi <i>et al.</i> 2020).....	6
Şekil 2.4 Diyabet ve COVID-19 ilişkisinin ardındaki olası süreçler (Gerui Li <i>et al.</i> 2021).....	12
Şekil 3.1 IL-6 ELISA tekniğinin temel prensibi	29
Şekil 4.1 RT-PCR'nin pozitif sonuçları.....	31
Şekil 4.2 Çalışma grupları arasında yaş dağılımı.....	32
Şekil 4.3 Çalışma grupları arasında serum IL-6 konsantrasyonu	33
Şekil 4.4 Çalışma grupları arasında serum C-reaktif protein konsantrasyonu.....	34
Şekil 4.5 Çalışma grupları arasında Laktat dehidrogenaz serum düzeyi	35
Şekil 4.6 Çalışma grupları arasında D-dimer serum düzeyi	36
Şekil 4.7 Çalışma grupları arasında serum ferritin konsantrasyonu	37

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge 3.1 Araç ve gereçler	23
Çizelge 3.2 Kitler	24
Çizelge 3.3 PCR amplifikasyonunun bileşenleri	25
Çizelge 3.4 Reaksiyon çözeltisinin hacmi	26
Çizelge 3.5 PCR amplifikasyon protokolü.....	27
Çizelge 4.1 Çalışma grupları arasında yaş dağılımı.....	32
Çizelge 4.2 Çalışma grupları arasında cinsiyet dağılımı.....	33
Çizelge 4.3 Çalışma grupları arasında serum IL-6 konsantrasyonu	33
Çizelge 4.4 Çalışma grupları arasında serum C-reaktif protein konsantrasyonu.....	34
Çizelge 4.5 Çalışma grupları arasında Laktat dehidrogenaz serum düzeyi	35
Çizelge 4.6 Çalışma grupları arasında D-dimer serum düzeyi	35
Çizelge 4.7 Çalışma grupları arasında serum ferritin konsantrasyonu	36
Çizelge 4.8 Çalışılan belirteçler arasındaki korelasyon	38

1. GİRİŞ

"Koronavirüs Hastalığı 2019" (COVID-2019), çok nadir görülen "*Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2*" (SARS-CoV-2) nedeniyle 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından küresel bir pandemi olarak belirlenmiştir (Li *et al.* 2020). COVID-19'a 12 Nisan 2020'ye kadar 1,8 milyondan fazla insanın maruz kalması veya testlerinin pozitif çıkması ve dünya çapında 114.000'den fazla ölüme yol açması beklenmiştir (WHO 2023). SARS-CoV-2 tarafından enfekte edilenlerde görülen semptomların şiddeti, küçük bir üst solunum yolu hastalığı vakası, hafif ila şiddetli üst solunum yolu enfeksiyonu, şiddetli solunum rahatsızlığı ve aşırı durumlarda akut viral pnömoniden ölüm gibi büyük ölçüde değişiklik göstermektedir (Wu and McGoogan 2020). Enfekte bireylerin çoğunun iyi bir prognoza sahip olacağına inanılsa da, yüksek tansiyon, diyabet ve hatta serebral damar hastalığı dahil olmak üzere yaşlılar arasında daha yaygın olan bazı kronik durumlar, onları daha duyarlı hale getiren koşullara ek olarak, salgınlar boyunca kötü sağlık sonuçlarına yol açabilir (Li *et al.* 2020). Bir meta-analize göre, yüksek tansiyon ve diyabet, COVID-19'lu kişiler için en yaygın iki sonuç olup bunlara kardiyovasküler hastalıklar ve solunum sistemi bozuklukları eşlik etmiştir (Yang *et al.* 2020). Ayrıca, eşlik eden *Diabetes mellitusa* sahip olmanın COVID-19'a yakalanma şansını artırdığına inanılmaktadır (Fang *et al.* 2020). Koronavirüsler ile ilgili bir hastalığı olanlar, dünya çapında hastalığın yüksek insidansı nedeniyle sıklıkla birlikte ortaya çıkan bir durum olarak diyabete sahiptir. Araştırmaların çoğuna göre, COVID-19'a yakalanan diyabetik bireylerin prognozu daha kötü ve ölüm oranı daha yüksektir (Huang *et al.* 2020a). Çin'de yürütülen dokuz çalışmanın meta-analizine göre, COVID-19'un ciddiyeti ve diyabetin güçlü bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir (Chen *et al.* 2020). Amerika Birleşik Devletleri'nde 88 merkezde gerçekleştirilen ve COVID-19 hastalarını içeren bir araştırmaya göre diyabet, ölüm riskini 4 kattan fazla artırmaktadır (Critchley *et al.*, 2018). Diyabetin COVID-19 enfeksiyonlarını bu kadar ciddi bir düzeye kadar kötüleştirmesinin nedeninin ne olduğu hala bilinmemektedir. Kan şekeri düzeyleri düzgün yönetilemezse, vücut virüslere karşı güçlü bir savunma oluşturamaz, bu da hastalığın akut alevlenmelerine sebep olan ikincil bakteriyel akciğer enfeksiyonlarının şiddetini artırmaktadır (Bode *et al.* 2020). COVID-19'a

yakalandığında tip 2 diyabeti olan ve kan şekeri düzeyleri kötüleşenlere kıyasla kan şekeri düzeyleri daha iyi yönetilen bireyler arasında ölüm oranlarının azaldığı bulunmuştur (Ferlita *et al.* 2019). Azalan T-hücresi aktivitesi ve doğal öldürücü hücre fonksiyonu, diyabet hastalarında bozulmuş virüs klirensine ve tamamlayıcı eyleme sebep olabilmektedir (Zhu *et al.* 2020). Pandemik koronavirüs hastalığının başladığı 2019 yılından itibaren , hastalığın laboratuvar belirteçlerini ortaya koymak amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. (Henry *et al.* 2020, Nyambuya *et al.* 2020). Bu çalışmalarda anormal derecede yüksek düzeylerde C-reaktif protein, laktat dehidrojenaz (LDH), ferritin, IL-6, kreatin kinaz ve D-dimer tespit edilmiştir. Bu laboratuvar göstergelerinin, hastalığın ilerlemesindeki bir ön aşama sırasında kötü prognozlu bireyleri tanımladığı gösterilmiştir (Velavan and Meyer 2020). COVID-19'un altında yatan klinik süreçlerin anlaşılmasına, spesifik laboratuvar biyobelirteçlerinin tanımlanması da yardımcı olmuştur (Zhou *et al.* 2020).

Bu çalışmanın amacı, COVID-19'un etkilerinin ve diyabetle olası ilişkisinin incelenmesi, COVID-19'lu diyabetli ve diyabetsiz kişilerde inflamatuvar belirteç (inflamatuvar belirteçlerin ve enzimlerin ölçümleri dahil) (IL-6, CRP, ferritin, kreatin kinaz, laktat dehidrojenaz ve D-dimer) düzeylerinin karşılaştırılmasıdır.

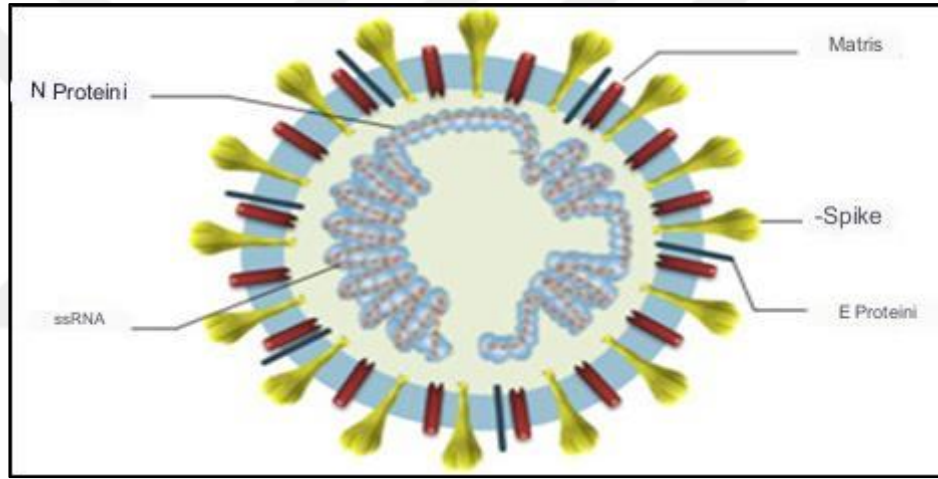
2. LİTERATÜR İNCELEMESİ

2.1 SARS-CoV2 Kaynağı ve Yapısı

SARS-CoV-2 suşlarının, Wuhan'da pnömonili hastalardan alınan örneklerinden elde edilen izolatlar üzerinde yapılan çalışmalarda 29,9 kb uzunluğa sahip oldukları belirlenmiştir (Wu *et al.* 2020). SARS-CoV-2 virüsünü, toplam dört temel yapısal protein ve bir dizi destek proteini oluşturmaktadır: glikoprotein S (spike), membran (M) glikoproteini, nükleokapsid (N) proteini ve minik zarf (E) glikoproteini (Jiang *et al.* 2020). Viral kapsid içinde yer alan, spike veya S glikoprotein olarak bilinen protein transmembran proteindir. Molekül ağırlığı yaklaşık 150 kDa olan viral zarfın bu proteini içermesi mümkündür. Virüsün yüzeyinde, dışarı çıkan homotrimerlerin üretilmesinden S proteini sorumludur. Bu, alt solunum yolları hücrelerinde bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) ile işbirliği yaparak, zarf virüslerinin konakçılarının hücrelerine bağlanmasında bir etkiye sahip olmaktadır. Konak hücre tarafından üretilen furin benzeri bir proteaz, bu glikoproteini S1 ve S2 olmak üzere iki bileşene ayırmaktadır. Kısım S2'nin işlevi, iletim konağının hücreleri içinde viral füzyona izin vermektir. Reseptör bağlama alanı, Kısım S1'in konakçı virüs aralığını ve hücre tropizmi belirleme görevinden sorumlu olmasına rağmen, reseptör, alanı bağlamaktadır (Guo *et al.* 2020). CoV'nin N proteini olarak da bilinen nükleokapsidi, endoplazmik retikulum golgi'de bulunabilir ve virüsün nükleik asit içeriğiyle yapısal bir bağlantısı vardır. Protein, RNA'ya bağlanması nedeniyle viral genom, replikasyon döngüsü ve konakçı hücrenin enfeksiyona karşı biyolojik tepkisini içeren süreçlerde rol oynamaktadır. Bu süreçlerin hepsi birbiriyle bağlantılıdır (Tai *et al.* 2020). N proteininin yoğun fosforilasyonu da gözlenmekte olup, proteinin yapısındaki bu değişikliğin viral RNA'ya olan afinitesini arttırdığı düşünülmektedir (Şekil 2.1) (Schoeman and Fielding 2019).

M proteini veya zar proteini de bu virüsün çok önemli bir parçasıdır. Herhangi bir proteinin en yüksek yapısal organizasyonuna sahip olduğu göz önüne alındığında, virüslerde zarfın şeklini kontrol eden yapının bunun olduğu görülmektedir. Başka herhangi bir yapısal protein bu proteine bağlanabilmektedir. Nükleokapsidler (N

proteinleri) korunur, virion içindeki RNA ve protein kompleksi N'yi koruyan M proteinleriyle birleşerek viral birleşme tamamlanmaktadır. E proteini olarak da bilinen zarf proteini, bir virüsün yapısında bulunan son ve en küçük proteindir. Virüsün oluşumuna ve büyümesine sebep olduğu için bu protein çok önemlidir (Schoeman and Fielding 2019). SARS-CoV2, solunum sisteminde aşırı üretilen anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüyle virüsün konakçı hücreye girme olasılığını artırmak için hepatositler, bağırsak mukoza zarı, kardiyomiyositler, renal tübül hücreleri ve mesane ürotelyal hücreleri gibi diğer hücrelerle birlikte kompleksler oluşturmaktadır. Sonuç olarak, zatürre gibi solunum sorunlarına ek olarak, bu virüse yakalananlarda kalp, böbrek ve mide-bağırsak hastalıkları gelişmektedir (Xu *et al.* 2020).



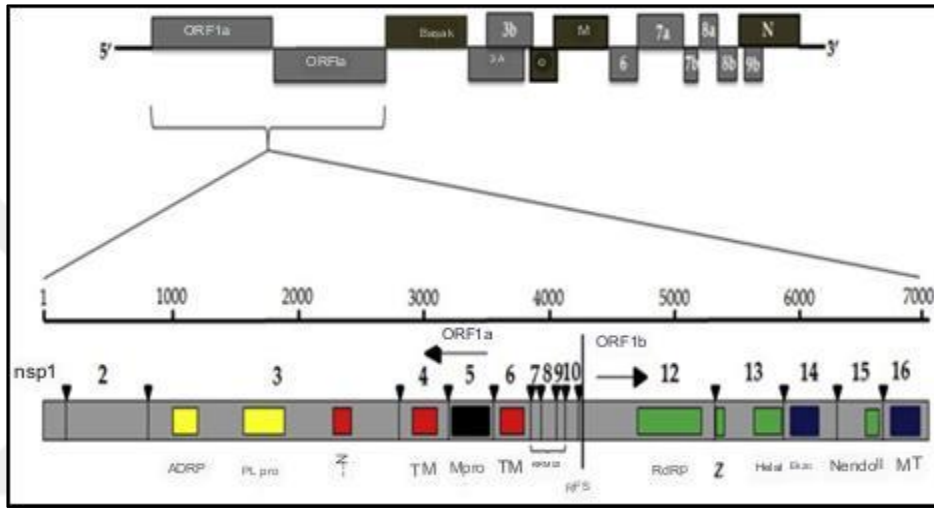
Şekil 2.1 Şiddetli akut solunum sendromu ile ilişkili Coronavirüs 2'nin yapısı (Tai *et al.* 2020)

2.2 Başlatma ve Geliştirme Aşamaları

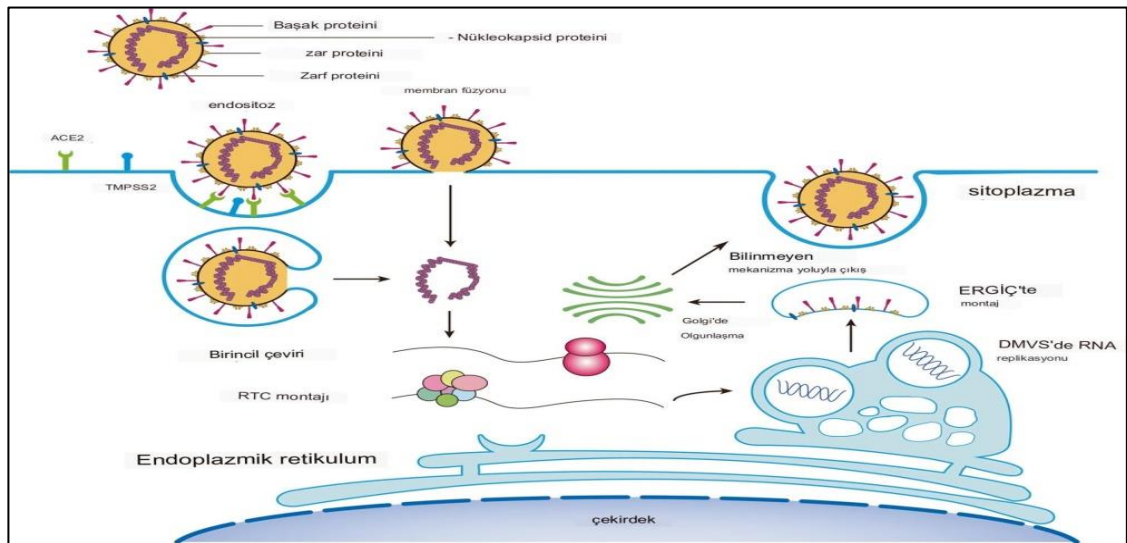
SARS-CoV2'nin diğer Nidovirüs türlerinde olduğu gibi sadece insandan insana değil yarasa gibi diğer hayvanlara da bulaşması olasıdır. Birden fazla organ, bu virüsün insanlara bulaşmasına izin veren ACE2 reseptörleri içermektedir. Böylece, virüs hedef hücrelere daha kolay bulaşabilmektedir. SARS-CoV2 enfeksiyonundaki ilk adım, S glikoproteininin konak hücredeki ACE2 reseptörüne bağlanması olup, bu durum da virüsün nihayetinde konak hücreyi enfekte etmesine yol açmaktadır (Rabi *et al.* 2020). SARS-CoV-2 reseptörlerinin S proteini bağlanma alanı, 331 ve 524 kalıntıları arasında

bulunabilen; hem insanlarda hem de yarasalarda ACE2'ye kararlı bir şekilde bağlanabilen etkileşim bölgesidir (Tai *et al.* 2020). Viral giriş ve bağlanmadan sonra, konakçı hücre zarı viral zarfla birleşmektedir (Walls *et al.* 2020). Füzyon işleminin ardından, başak benzeri reseptör ekleri olan S proteinleri, ACE2 ile birlikte konakçı hücre zarı üzerindeki tip II transmembran serin proteaz (TMPRSS2) tarafından aktive edilmektedir (Rabi *et al.* 2020). Virüsün şeklindeki değişiklikler, virüsün zardan geçmesine izin veren S proteinlerini aktive edilerek daha kolay yapılmaktadır (Simmons *et al.* 2013). Bu virüsün hücreye girip girmeyeceğinin ana belirleyicisi bu iki proteindir. Solunum sistemindeki nazal epitel hücrelerinin vücuttaki diğer herhangi bir hücre türü arasında en yüksek ACE2 ekspresyonuna sahiptir (Sungnak *et al.* 2020). SARS-CoV-2'nin genetik materyali, hücreye girdikten sonra sitoplazmaya salınmaktave burada çekirdeğe translasyonu gerçekleşmektedir (Şekil 2.2). Bu virüsün genetik materyali, bir proteine dönüştürülebilen mRNA olarak çevreye salınmaktadır. Bu virüsün genomu, her biri virüs tarafından replikasyon ve hayatta kalma için kullanılan benzersiz bir protein setini kodlayan yaklaşık 14 ORF'ye sahiptir. Virüsün çoğalması ve yeni konakçılara yayılması için birkaç protein gerekmektedir. İki büyük ölçüde iç içe geçmiş poliprotein, pp1a ve pp1ab, bu sürecin bir ribozomal çerçeve kaydırma olayı oluşturarak yapısal olmayan poliproteinleri kodlayan gen segmentlerinin ORF1a ve ORF1b'ye ilk çevirisinin bir sonucu olarak üretilmiştir (Masters 2006). Poliproteinlerin düzgün çalışması için yapısal olmayan proteinler 3 ve 5 tarafından kodlanacak olan serin tipi proteaz ve papain benzeri proteazlara ihtiyaç vardır. Yapısal olmayan proteinler (nsps) 1-11 ve 1-16, pp1a ve pp1ab arasında gerçekleşen bir bölünmenin doğrudan bir sonucu olarak üretilmektedir. Virüslerde ve onları barındıran hücrelerde, bu proteinler bir dizi işlemde bulunur (Şekil 2.3) (Sun *et al.* 2012). Çift zarlı veziküllerdeki çoklu NSPS, bir replika-transkriptaz kompleksi oluşturmaktadır. Bu kompleksin büyük kısmı, örneğin CoV nsp 12 ve AV nsp 9 gibi RdRp ayırt edici özellik alanına sahip virüsler gibi RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) ve helikaz taşıyan alt birimlerden oluşmaktadır. Kompleks aynı zamanda subgenomik RNA'nın bir ara ürün olarak transkripsiyonundan ve ökaryotik hücrelerin DNA'sına viral girişin doğal bir genom tasarımıyla da sorumlu olmaktadır. Ardından pozitif anlamda mRNA'lara transkripsiyon gelmekte RdRp bunu büyük ölçüde kontrol etmektedir (Posthuma *et al.* 2017). Bu aşamada, subgenomik proteinlerden türetilen yapısal ve fonksiyonel

proteinler arasında M, S ve E bulunmaktadır. Bu proteinler daha sonra paketlenir ve endoplazmik retikulumun "Endoplazmik Retikulum-Golgi Ara Bölmesi" (ERGIC) adı verilen bir bölgesinden dışarı gönderilmektedir. Artık ERGIC blokajı kaldırıldığına göre, kopya genom programı oradaki nükleokapsid N proteinine bağlanabilir. Burada nükleokapsidler, zarflı veziküller oluşturmak için ek yapısal proteinlerle işbirliği yapmaktadır. Bu veziküller daha sonra paketlenir ve ekzositotik olarak hücreden atılmaktadır (Masters 2006).



Şekil 2.2 SARS-CoV-2 genomu ve yapısal olmayan proteinler (Dandekar and Perlman2005)



Şekil 2.3 SARS-CoV-2'nin ortaya çıkışı ve gelişimi (Chen *et al.* 2023)

2.3 Başışıklık Tepkisi

Çoğu durumda, insanların SARS-CoV2 ve SARS-CoV'ye karşı başışıklık tepkileri, her ikisine de sitokinler aracılık ettiği için, oldukça benzerdir (Yi *et al.* 2020). Wuhan'daki COVID-19 kurbanları hakkında yayınlanan bir makalede, nötrofillerdeki artışa rağmen, kandaki C-reaktif protein ve IL-6 düzeyleri gibi toplam lenfosit sayısı da azalmıştır (Chen *et al.* 2020). Huang *et al.* (2020b), yaptıkları çalışmada inflamasyonu uyaran sitokin ve kemokinlerin üretimini artırmışlardır. SARS-CoV ve MERS-CoV salgınlarının belirtileri, hastalığın ne kadar ciddi olduğu ve hastanın ölme olasılığının ne kadar yüksek olduğu ile ilişkili olup, bu durum da sitokin üretimi olasılığını göstermektedir (Prompetchara *et al.* 2020). Bir virüs bir konakçı hücreyi işgal ettiğinde, başışıklık sisteminin ilk savunma hattı, dendritik hücreler ve makrofajlardan oluşan antijen sunan hücrelerdir (APC) (Li *et al.* 2020). Patern Tanıma Reseptörleri (PRR) APC'lerde mevcuttur. Bu reseptörler "Toll benzeri reseptörler (TLR'ler), NOD benzeri reseptörler (NLR'ler), RIG-I benzeri reseptörler (RLR'ler) ve plazma zarı, endozomal zarlar, lizozomlar, endositolizozomlar ve sitozol" da dahil olmak üzere konakçı hücrelerde çeşitli bölgelerde tanımlanan diğer küçük serbest molekülleri içermektedir. Virüslerin yapısında veya dsRNA gibi yan ürünlerde bulunan diğer küçük moleküllerin yanı sıra "nükleik asitler, glikoproteinler, karbonhidrat parçaları ve lipoproteinler"den oluşan bir "patojenle ilişkili moleküler modeli (PAMP)" tanıyabilirler. Bu, efektör başışıklık sistemi hücrelerinin üretimiyle sonuçlanan bir dizi olayı başlatır. Her PRR, aşağdaki proteinin uyarılmasına yanıt olarak farklı bir biyolojik yanıtı tetikleme kapasitesine sahiptir (Yi *et al.* 2020). Vücudun viral enfeksiyona karşı ilk savunma hattı olan proinflamatuvar sitokinlerin altında yatan mekanizma, koruyucu bir bariyer görevi görmektedir. Ek olarak, reaksiyonda, tip I INF, JAK-STAT yollarını uyaran IFNAR olarak bilinen kendi reseptörleri ile birleşmektedir. IRF9 içeren bir kompleksin oluşumu, JAK1 ve TYK2 kinazlar tarafından gerçekleştirilen STAT1 ve STAT2'nin daha fazla fosforilasyonu ile sağlanmaktadır. Bu iki protein çekirdeğe birlikte hareket ettiğinde, IFN ile uyarılan genlerin transkripsiyonunu başlatmaktadırlar. Bu viral replikasyonu durdurarak hastalığın şiddetini azaltmaktadır (Prompetchara *et al.* 2020). Diğer taraftan, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), iltihaplanmayı teşvik eden çok fazla sitokin ve kemokin üreten başışıklık efektör hücrelerinin neden olduğu

iltihaplanma ile ortaya çıkmaktadır (Chen *et al.* 2010, Li *et al.* 2020). MHC sınıf 1, yabancı maddeleri göstermekten sorumlu olduğundan, CoV antijeninin APC'den CD4+ T-yardımcı hücrelere geçişinde rol oynamaktadır. Bunun bir sonucu olarak IL-12 oluşmakta ve Th1 hücrelerini daha da uyaracak yardımcı uyarıcı bir molekül rolünü almaktadır. Ayrıca, interlökin-12'nin yanı sıra IFN-a üretimi, MHC sınıf I ekspresyonunda bir artış ve NK hücrelerinin toplanması gibi diğer faktörler, viral replikasyonun baskılanması, virüs-enfekte hücrelerin ortadan kaldırılması için gereklidir. Bunun yanı sıra, NF-kB sinyal yolu aracılığıyla enflamasyona katkıda bulunan sitokinlerin üretimini tetiklemektedirler. SARS-CoV-2 enfeksiyonu gerçekleştiğinde, iltihaplanmaya katkıda bulunan IL-17 gibi proinflamatuvar kimyasalların sentezinde de bir artış olmaktadır. Bu sitokinler, yalnızca bir dizi diğer proinflamatuvar sitokinleri ve kemokinleri aktive etmekle kalmaz, aynı zamanda ek nötrofilleri ve monositleri enfeksiyon bölgesine çeker. Kemokinler, hücrelerin birbirleriyle iletişim kurmasına yardımcı olan proteinlerdir (Zumla *et al.* 2020). Bunun ardından Th1 hücrelerinin aktivasyonu, CD8+ T hücrelerinin sayısını artırma yeteneğine sahiptir. T hücrelerinin efektör fonksiyonları arasında, CD8+ T hücreleri, koronavirüsle enfekte olmuş hücrelerin (CoV) izini sürmek ve yok etmekle görevlidir. Bu sırada, CD4 T hücreleri, antijene özgü antikorların üretilmesine yol açan T'ye bağlı B hücrelerini aktive ederek humoral bağışıklık tepkilerini yönlendirebilmiştir. Bu durum, CD4 T hücrelerinin humoral bağışıklık tepkilerini yönlendirme yeteneğinin bir sonucu olarak meydana gelmiştir (Murphy *et al.* 2008). IgM ve IgG tipi antikorlar sıklıkla koronavirüslerin girişine yanıt olarak üretilmektedir. Bu antikor alt tiplerinin her biri, virüs tarafından belirlenebilen farklı bir varlık modeline sahiptir (Li *et al.* 2020). Bu istila, daha uzun bir süre boyunca IgG antikorları üretecek olsa da, vakaların çoğunda spesifik bir IgM antikorunun oluşumuyla sonuçlanmaktadır. Bu virüse maruz kalmak, vücudun her ikisi de dört yıla kadar vücutta kalma potansiyeline sahip CD4 T hücreleri ve CD8 hafıza hücreleri üretmesine neden olur. Bu durum, antikorların gelişimine ek olarak gerçekleşmektedir (Fan *et al.* 2009). Aslında, koronavirüsle enfekte olduktan altı yıl sonra tamamen iyileşen hastalardan elde edilen verilere göre, T hücresi hafızası, ilk maruz kalma gerçekleştiğinde peptit artışına ulaşma kabiliyetini korumuştur (Tang *et al.* 2011).

2.4 Başışıklık-Kaçırma

Genel olarak, koronavirüs gibi virüsler, başışıklık sistemi tarafından üretilen hücrelerin saldırısından kaçmalarına izin veren çeşitli savunma mekanizmalarıyla donatılmıştır. Bu durum, virüslerin daha etkili bir şekilde devam etmesini ve konakçılarının hücrelerine saldırmasını olanak tanıyarak virüslerin daha kolay bir şekilde yayılmasını sağlamaktadır (Murphy *et al.* 2008). Yaklaşım, ya ilk tanıtılması sırasında ya da konak hücre tarafından hali hazırda benimsendikten sonra, bir dizi farklı şekilde uygulanabilmektedir. Bu zamanların ikisi de geçerli seçeneklerdir. Hücrenin yüzeyinde, tanımlama süreci boyunca kaçınma stratejilerini uyarlama yeteneğı veren ikiz veziküller oluşturarak, virüs tespit edilme çalışmalarından kaçabilir ve böylece onu tanımlama çabalarını engelleyebilmektedir. CD8⁺ T hücreleri, viral replikasyonun ortasında meydana gelen koronavirüs ile enfekte olmuş hücrelerin (CoV) bulunmasından ve öldürülmesinden sorumludur (Li *et al.* 2020). Bu virüs, ikili vezikül üretimi ile ilgili olarak, INF-1'in aktivitesini önleyerek başışıklık sistemi tarafından yok edilmekten kaçabilen sekiz protein içermekte olup, ayrıca çift vezikül üretme yeteneğıne de sahiptir. Bu durum, virüsün ikili bir veziküle dönüşmesinin yolunu açmaktadır. SARS-CoV, toplu olarak Nsp1 olarak adlandırılan bir grup yapısal olmayan proteinin üretiminden sorumlu olmaktadır. Bu proteinler, STAT1'in fosforilasyonunu inhibe etme yeteneğıne sahiptir ve bu durum da, konağın translasyonel sürecinin inaktif hale gelmesine yol açmaktadırlar. Prosedürün, INF-1'in virüslerin üremesini ve yayılmasını ilk aşamada durdurması muhtemel olsa da hastalığı daha da kötüleştirmektedir (Totura and Baric 2012). Konak hücrenin RNA'sı ile karşılaştırıldığında, (SARS-CoV gibi) virüslerin RNA genomu, içinde depolanan yaklaşık 50 kilobayt (kb) bilgiye sahip olmakla beraber, daha az özellik veya ayrıntı içermektedir. Bu nedenle, başışıklık sistemi hücrelerinin virüsü tanınması ve immünolojik bir reaksiyon başlatması çok daha kolaydır. Virüs, ana bilgisayarını kapatmaktan sorumlu olan ekipman gibi davranarak bu engeli aşmak için bir plan yapmaktadır. Bu teknik, yapısal olmayan iki proteinden yararlanmaktadır: kapak oluşumunun başlatılmasından sorumlu olan nsp 14 ve viral RNA kapaklarını, viral RNA'nın konakçı hücrede bulunan RNA'ya benzer görünmesini sağlayacak şekilde değiştiren nsp 16 ve böylece PRRle tanımlamadan kaçınmaktadır. NSP 14, kapak oluşumunun başlatılmasından, nsp 16 ise viral RNA kapaklarının

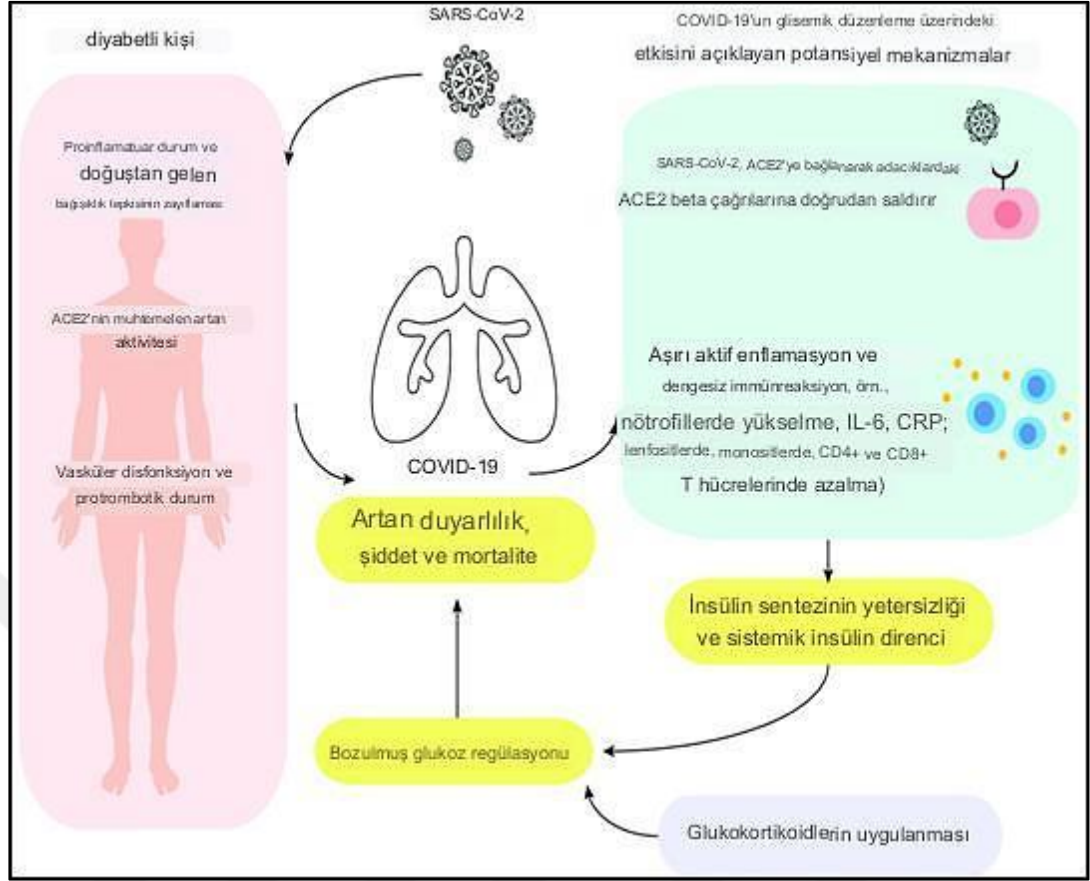
değiştirilmesinden sorumludur (Chen *et al.* 2009; Daffis *et al.* 2010). PLpro'ya ilaveten birincil olarak iki proteini, makro alanları kodlayan nsp3 gibi ek koronavirüs yapısal olmayan proteinleri, virüsü bağışıklık tepkilerinden koruma kapasitesine sahiptir. Görünüşe göre bu proteinlerin her ikisi de, SARS-CoV'nin bağışıklık tepkisi kaynaklı virüsler tarafından öldürülmekten kaçabildiği yöntemde yer almaktadır. Fehr *et al.* (2015), tarafından, farelerde yapılan çalışma ve MERS-CoV'da deübikitinaz enziminde (DUB) aktivite eksikliğini gösteren önceki çalışmaların bulgularıyla oldukça uyumludur. Bu araştırma da canlı denekler üzerinde gerçekleştirilmiş olup, mevcut fikrin geçerliliğini destekleyen kanıtlar bulunmuştur. Hayvanlarda makro alan mevcut söz konusu olmamıştır. Bu araştırmanın bulguları, tip I IFN, ISG15 ve CXCL10'un yanı sıra IL-6 ve TNF'nin ekspresyonunda önemli bir artış gözlemlenmesine ve ayrıca farelerin hayatta kalma şansının önemli ölçüde daha yüksek olmasına rağmen, farelerin herhangi bir akciğer patolojik değişikliği yaşamadığını göstermiştir. Hayatta kalma şansı belirgin şekilde artmış olmasına rağmen durum bu şekilde olmuştur. Bu bulgu , farelerde yürütülen ve MERS-CoV'de deubikitinating enzimde (DUB) aktivite eksikliğini gösteren önceki çalışmaların bulgularıyla oldukça uyumludur.

Koronavirüsler, konakçılarının immünolojik tepkilerini atlatabilir, zira PLpro'nun IFN yanıtını düşüren DUB olarak bilinen başka bir işlevi, onların bunu yapmasına izin vermektedir. Bu durum, koronavirüslerin konakçılarının bağışıklık sistemlerinden saklanabilmeleri nedeniyle bir olasılıktır. Bu iki proteinin işlevsel kapasitesindeki bir azalma, bağışıklık birimlerinin sürekli olarak enfekte olan hücrelere doğrudan girmesine ve yapışmasına yol açabilmektedir. Bu durum, virüsün çoğalmasını durduracak ve varoluş döngüsünü kıracaktır (Knaap *et al.* 2019; Nelemans and Kikkert 2019). SARS-CoV'nin, konağının immünolojik tepkisini atlatmak için protein aksesuarını yapısal olmayan proteinleriyle birlikte kullanma olasılığı vardır. Örneğin, bu virüsün ORF3b'sinde tanımlanma potansiyeline sahip olan gen segmenti, INF sinyal yolağına karşı antagonistik bir şekilde davranma kabiliyetine sahiptir. Bu durum da, virüsü yok eden ve çoğalmasını durduran efektör hücre stimülasyon kaskadının bir inhibitörünün indüklenmesiyle sonuçlanmaktadır (Freundt *et al.* 2009). Endişe verici bir şekilde, ORF6 geni tarafından üretilen proteinin JAK-STAT sinyal yolunu engellemesi mümkündür. Bunu başarmak için, karyopherin-a2 aracılığıyla kendisini iç zarlara

bağlayarak sonrasında karyopherin-b1'i buraya bağlamaktadır. Bunun bir sonucu olarak "STAT1 transkripsiyon faktörünün nükleer translokasyonu" önlenmektedir (Totura and Baric 2012).

2.5 Diyabet İle Kötüleşen COVID-19 Sonuçları Arasındaki İlişkinin Ardındaki Olası Süreçler

COVID-19 şiddeti ile diyabetin birlikte ortaya çıkışını birbirine bağlayan altta yatan unsurla tam olarak bilinmemektedir. Bu sorunu tamamen karakterize etme ve en iyi sonuçları elde etmek amacıyla en iyi prosedürleri tanımlama hedeflerine ulaşmak için, diyabetin SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonra hastalığın ve ölümün şiddetini nasıl etkileyebileceğine dair araştırma yapılması önemlidir. Bunun için de diyabetin SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası hastalık ve ölüm şiddetini nasıl etkileyebileceğine dair araştırmaların yapılması gereklidir. Şekil 2.4, diyabet ve COVID-19 arasında meydana gelen etkileşimlerin altında yatan olası yolların bir örneğini sunmaktadır (Gerui Li *et al* 2021).



Şekil 2.4 Diyabet ve COVID-19 ilişkisinin ardındaki olası süreçler (Gerui Li *et al.* 2021)

2.5.1 Aşırı aktif enflamasyon ve dengesiz bir bağışıklık tepkisi

Diyabet, hem inflmasyona neden olan durumla hem de doğuştan gelen bağışıklık sisteminin yanıtının azalmasıyla bağlantılıdır (Yang *et al.* 2020). Diyabeti olan kişiler, genellikle enfeksiyonlarla ilişkilendirilen kötü sonuçlara ek olarak, grip ve zatürree gibi enfeksiyonlara yakalanma riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (Gupta *et al.* 2020). Metabolik sorunları olan kişilerin hastalıktan komplikasyon alma olasılığı daha yüksektir. Bunun nedeni, metabolik problemlerinin bağışıklık hücrelerinin, özellikle makrofajların ve lenfositlerin arızalanmasını şiddetlendirme olasılığıdır (Yang *et al.* 2020). Diyabet ve MERS arasındaki ilişkiyi araştırmak için kemirgenler üzerinde yürütülen bir araştırma, diyabetik farelerde hastalığın daha kötü geçtiğini ve MERS virüsü ile enfekte olduktan sonra bağışıklık sistemlerinin düzensizleştiği saptanmıştır. -

CoV CD4+ T hücre alımındaki bir gecikme, monosit ve makrofajlardan kaynaklanan akciğer hasarındaki artış bunun göstergeleri olmuştur (Richardson *et al.* 2020). Diyabetik farelere MERS-CoV verildiğinde, hem genel CD4+ T-hücre yanıtı hem de Th17 yanıtının bir işareti olan IL-17a'nın önemli ölçüde düşük olması, bir hastalığın sitokin durumunun şiddetiyle bağlantılı olduğuna dair kanıt sağlamaktadır. Son tıbbi araştırmalar, diyabetli COVID-19 hastalarının daha yüksek nötrofil sayılarına sahip olduğunu doğrulamaktadır. Ayrıca daha yüksek serum ferritin, IL-6 ve C-reaktif protein konsantrasyonları, aktive edilmiş bir inflamatuvar yanıt, düzgün çalışmayan bir bağışıklık sistemi ve artan eritrosit sedimentasyon hızları söz konusu olmuştur. Ölümcül COVID-19 vakalarında, sıklıkla bir sitokin fırtınası tespit edilmiş olması, muhtemelen hastalığın birincil etki şeklidir (Guo *et al.* 2020).

2.5.2 Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) 2 ekspresyonu ve tutulumu

Diyabet teşhisi konan bireylerin neredeyse her zaman en az bir başka durumu vardır. *Diabetes mellitus* pozitif olan hastalarda, yüksek kan basıncının renin-anjiyotensin sistem (RAS) blokerleri ile yönetimi önerilmektedir (Cosentino *et al.* 2020). Öte yandan, çoğu hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalardan elde edilen, bu ilaçların ACE2 ekspresyonunu ve aktivitesini arttırdığına dair potansiyel bir geri bildirim mekanizmasına işaret eden kanıtlar vardır (Ferrario *et al.* 2005; Ocaranza *et al.* 2006). ACE2, anjiyotensin II (Ang II) aktivitelerine karşı ağırlık görevi gören ACE'ye homologdur. Ancak ACE2 aynı zamanda SARS-CoV ve SARS-CoV-2 enfeksiyonları için gerekli olduğu bilinen hücresel reseptördür. Bu ilaçların ACE2'yi yukarı regüle etme ve SARS-CoV-2'nin hücrelere girişini kolaylaştırma olasılığı, bazı araştırmacılar arasında şüphe uyandırmış, bu nedenle insanları enfeksiyona karşı daha duyarlı hale getirmiş veya COVID-19'un şiddetini artırmıştır (Zhang *et al.* 2020). Ayrıca, Milne *et al.* (2020), ACEI kullanımının önemli ölçüde daha düşük ACE2 ekspresyonu düzeyleri ile ilişkili olduğunu, oysa ARB kullanımının değişen ACE2 ekspresyon düzeyleri ile ilişkili olmadığını saptamışlardır. "İnsan Akciğer Dokusu İfade Kantitatif Özellik Lokusları" başlığıyla yayınlanan bu araştırmanın bulguları, akciğer dokusu örneklerinde ACE2 geninin ekspresyonunun incelenmesinden elde edilmiştir (Milne *et al.* 2020). Şimdiye kadar, araştırmalardaki temel bir kusur, proteinlerin

ifadesinden ziyade öncelikle gen ifadesine odaklanılmış olmasıdır; bunun nedeni protein ekspresyonunun daha önemli olmasıdır. ACE2'nin COVID-19'da ikili bir işlevi olabileceğine dair bir teori günümüzde daha çok ilgi görmektedir. ACE2'nin RAS ekseninin olumsuz etkilerini azaltması bu teoriyi destekler niteliktedir. ACE2, Ang II'nin en son amino asidinin bölünmesinden sorumludur; bu durum, Mas reseptörü ile etkileşimi yoluyla antiinflamatuvar, antioksidan ve damar genişletici özelliklere sahip bir peptit olan Ang 1-7 üretiminde artışa neden olmaktadır (Dalan *et al.* 2020). Reddy *et al.* (2019), hastalıktan sağ kurtulan ARDS'li hastalarda, hastalıktan sağ kurtulamayanlara göre Ang 1-7'den Ang I'e oran daha yüksek olmuştur. Bu, ACE2-Ang 1-7-Mas reseptör eksenini aktive etmenin ARDS hastalarına yardımcı olabileceği fikrini doğurmaktadır (Reddy *et al.* 2019). Bunun ışığında, renin-anjiyotensin sistemi (RAS) blokerlerinin COVID-19 salgını durumunda sürdürülüp sürdürülmeyeceği sorusu son zamanlarda hararetli tartışma konusu olmaktadır (Simone 2020).

Daha yüksek SARS-CoV-2 enfeksiyonu veya ölüm riski, renin-anjiyotensin sistem blokerlerinin kullanımıyla ilişkilendirilmemiş olmakla beraber, bunu yapmanın zararlı olacağını dair hiçbir kanıt da yoktur. Bu bulguların ışığında, birçok grup artık bir COVID-19 salgını durumunda RAS'ın yerinde tutulması gerektiği konusunda hemfikirdir (Bozkurt 2020; Kreutz *et al.* 2020). COVID-19'u değerlendiren ABD merkezli retrospektif bir kohort çalışmasında RAS blokerlerinin kullanımı ile COVID-19 testinde pozitif sonuç arasında bir ilişki olmadığı keşfetilmiştir (Mehta *et al.* 2020). New York'ta yürütülen diğer bir çalışma da , elde edilen değerlerin eşleştirilmesinden sonra Bayes analizi, RAS blokerlerinin kullanımı ile test pozitifliği veya ciddi hastalık arasında pozitif bir ilişki olduğuna dair bir kanıt olmadığını ortaya koymuştur (Reynolds *et al.* 2020). Diyabetin ACE2 ekspresyonu ve aktivitesindeki artış üzerinde bir etkisi olabileceğine işaret eden çok sayıda kanıt vardır. ACE2 ekspresyonu ve hastalık arasındaki bağlantıya bakan son Mendel randomizasyon çalışmalarının sonuçlarına göre, tip 2 diyabet nedensel olarak akciğerde artan ACE2 ekspresyonu ile ilişkilidir (Rao *et al.* 2020). ACE2 aktivitesinin, tip 1 diyabetli bireylerin ve ayrıca deneysel yollarla diyabetli hayvanların dolaşımında önemli ölçüde yükseldiği keşfedilmiştir (Wysocki *et al.* 2006). Hem tip 1 hem de tip 2 diyabet hastalarının idrarlarında yüksek düzeylerde ACE2 proteini ve ACE2 enzimatik aktivitesi olduğu keşfedilmiş olup, buna

ek olarak, açlık hiperglisemisi ve hemogloblin A1C, idrar ACE:kreatinin oranıyla da büyük ölçüde bağlantılı olmaktadır (Liang *et al.* 2015).

Ek olarak, ACE2'nin ifadesinin yanı sıra aktivitesinin şu anda mevcut olan bir dizi diyabet tedavisinden etkilendiği görülmektedir. Bu sonuçların insanlara kolayca uygulanıp uygulanamayacağını veya ACE2 düzeylerindeki değişikliklerin COVID-19 sonuçları ve viremi üzerinde önemli bir etkisi olup olmayacağı henüz bilinmemektedir. Diyabet, RAS yolu ve SARS-CoV-2 enfeksiyonu arasında var olan karmaşık ilişkileri daha iyi anlamak için hem prelinik çalışmalarda hem de insanlarda mekanik araştırma yapmanın yanı sıra daha fazla klinik araştırma yapmak önemlidir. ACE2'ye ek olarak, SARS-CoV-2'nin hücrelere girme kapasitesinin, akciğer dokularında ve gastrointestinal sistem önemli ölçüde temsil edilen TMPRSS2 adlı bir serin proteaza bağlı olduğu varsayılmaktadır (Drucker 2021; Heurich *et al.* 2014). Hücreler bir TMPRSS2 antagonisti ile tedavi edildiyse, in vitro olarak yetiştirilen insan akciğer hücrelerinde SARS-CoV-2 enfeksiyonu baskılanabilmektedir (Hoffmann *et al.* 2020). Ek olarak, TMPRSS2 antagonist ilacıyla bir serinin yedinci gününden sonra, nefrotik sendromlu diyabetik nefropatiden mustarip üç hastanın idrar protein atılımında önemli bir düşüş gözlemlenmiştir (Ikeda *et al.* 1999).

2.5.3 Trombotik bozukluklar ve damar sistemi arızası

Mevcut klinik araştırmalar, COVID-19'un hastaları trombotik bozukluklar için yüksek risk altına sokabileceğini göstermiştir. Bu hastalıklar mikrovasküler pıhtılaşmadan makrovasküler pıhtılaşmaya kadar değişebilir (Bikdeli *et al.* 2020). Tüm ana organlarda mikrovasküler pıhtılaşmanın yanı sıra makrovasküler pıhtılaşmanın varlığı, SARS-CoV-2 enfeksiyonu için test pozitif olan ve ölen hastalarda yapılan otopsilerle ölüm sonrası biyopsilerle doğrulanmıştır (Becker 2020). Vasküler endotel enfeksiyonu ve endotelinler, çeşitli vasküler yataklarda belgelenmiştir (Varga *et al.* 2020). CE2, endotel hücrelerinin yüzeyinde ifade edilir ve son araştırmalar bunun SARS-CoV-2 için giriş noktası olabileceğini düşündürmektedir. Lökositlerin stimülasyonu, trombosit kaydı, trombin oluşumu, kompleman yoğunlaşması ve hem doğal hem de adaptif bağışıklık sistemlerinin aktivasyonu dahil olmak üzere çok çeşitli patolojiler, nihai olarak sonuçta

ortaya çıkan endotelial inflamatuvar süreç sırasında önemli trombotik anormalliklerle sonuçlanabilecek immünotromboz ile sonuçlanabilmektedir. Trombotik bozuklukların neredeyse her zaman COVID-19 hastaları için kötü bir prognoza işaret ettiğini ve birkaç organın bozulmasıyla, yüksek ölüm şansı ile bağlantılı olduğunu vurgulamak önemli olmaktadır (McFadyen *et al.* 2020). Diyabetin hem mikrovasküler hem de makrovasküler problemlerle ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Tip 2 diyabette damar duvarında meydana gelen hasardan diğer metabolik sorunların yanı sıra yüksek kan şekeri düzeyleri ve insülin direnci de sorumludur. Bu hasar, oksidatif stres, ardından endotel disfonksiyonu, trombosit aşırı aktivitesi ve azalmış inflamatuvar süreçler gibi çeşitli farklı şekillerde ortaya çıkabilir. Bu mekanizmaların aktivasyonu, diyabetli kişilerde vasküler komplikasyonlar ve mortalite ile morbidite riskini artıran arteriyel daralma ve trombozu teşvik etmektedir (Tousoulis *et al.* 2013, Kaur *et al.* 2018).

2.6 COVID-19 Kaynaklı Bozulmuş Glikoz Düzeyleri İçin Önerilen Mekanizmalar

Genel olarak enfeksiyonların kötü yönetilen diyabete yol açabileceği kabul edilmektedir. Raporlara göre SARS-CoV-2 enfeksiyonu olanların yaklaşık yarısında yüksek kan şekeri görülmüştür. Ayrıca, COVID-19 ile diyabet arasındaki bağlantının her iki yönde de uzanması mümkündür (Chen *et al.* 2020).

Virüslerin bireyleri tip 1 diyabete yatkın hale getirmede bir rolü olduğuna uzun zamandır inanılırken, son araştırmalar bu teoriye karşı şüphe uyanmasına neden olmuştur. Solunum yolu viral enfeksiyonlarının tip 1 diyabet oluşumuna nasıl katkıda bulunduğu tam olarak hala bilinmemektedir. Bu ilişki, mikroorganizmanın türü, konağın yaşı ve enfeksiyonun beta-tepki hücrelerini sıkıntıya yükseltme derecesi gibi çeşitli değişkenlerden etkilenebilmektedir (Healy *et al.* 2017, Lönnrot *et al.* 2017, Zhao *et al.* 2020). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan prospektif bir çalışmada, ebeveyn tarafından bildirilen solunum rahatsızlıkları ile daha sonra başlayan adacık otoimmünitesi arasında hiçbir ilişki bulunmamıştır (Snell-Bergeon *et al.* 2012). Öte yandan, Avrupa'da yürütülen iki prospektif çalışmada, solunum yolu hastalıklarının varlığıyla adacık otoimmünitesinin başlangıcı arasında olumlu bir ilişki saptanmıştır

(Rasmussen *et al.* 2011, Beyerlein *et al.* 2013). "Gençlerde Diyabetin Çevresel Belirleyicileri (TEDDY)" araştırmasına göre, önceki bir solunum yolu hastalığı, küçük çocuklar arasında daha yüksek adacık otoimmünite insidansı ile bağlantılı bulunmuştur (Lönnrot *et al.* 2017).

Enterovirüsler, solunum sistemi enfeksiyonlarına neden olan yaygın virüslerdir ve tip 1 diyabetin ortaya çıkmasından sorumlu oldukları gösterilmiştir (Oikarinen *et al.* 2011). Solunum yolu enfeksiyonuna neden olan virüsler tip 1 diyabetli hastaların sıklıkla pankreas adacıklarında bulunmaktadırlar (Fadini *et al.* 2020). Buna ilaveten, Norveç'te 2,5 milyon kişiyi kapsayan kayıt araştırması, klinik olarak teşhis edilmiş bulaşıcı hastalık enfeksiyonunun, daha yüksek tip 1 diyabet oluşumu ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, mevsimsel influenza A'nın laboratuvar kanıtı olanların alt kümesinde, tip 1 diyabet geliştirme riski iki kat artmıştır (Ruiz *et al.* 2018).

Birlikte değerlendirildiğinde, önceki çalışmalar, yukarıda bahsedildiği gibi, solunum yolu viral enfeksiyonlarını tip 1 diyabet gelişimiyle ilişkilendiren bazı kanıtlar göstermiştir; yine de, bu hipotezi desteklemek için ek araştırmalar yapılması ve yeni verilerin elde edilmesi gerekmektedir (Lönnrot *et al.* 2017). ACE2'nin çeşitli insan organlarındaki ekspresyonunun akciğerlerdeki ekspresyonuna kıyaslama için yapılan bir araştırmada, pankreastaki ekspresyon seviyesinin önemli ölçüde daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Ek olarak, tek hücreli RNA sıralamasının sonuçlarına göre, ACE2 ekspresyonunun, ekzokrin bezleri ve adacıkları da dahil olmak üzere pankreasın tamamında yaygın olduğu görülmüştür (Liu *et al.* 2020). Bu nedenle, SARS-CoV-2'nin pankreasta ACE2 ile etkileşime girmesi muhtemeldir, bu durum da adacıklarda doğrudan hasara ve COVID-19 olan hastalarda glikoz düzeylerini yönetme kapasitesinin azalmasına neden olabilmektedir. Klinik kanıtlar, COVID-19'un belirli kişilerde, özellikle de durumun daha şiddetli bir formuna sahip hastalarda pankreas hasarına neden olabileceğini düşündürmektedir. Yakın zamanda yayınlanmış, 121 COVID-19 hastasını içeren, retrospektif bir kohort araştırma çalışmasının sonuçlarına göre, aşırı amilaz ve/veya lipaz konsantrasyonlarının gösterdiği gibi, pankreas hasarının şiddetli olmayan COVID-19 bireylerinin yüzde 1 ila 2'sini etkilediği; ancak ciddi COVID-19 hastalarında pankreas hasarı görülmüştür (Liu *et al.* 2020). Ayrıca, SARS-

CoV'nin, SARS vakalarında hızlı hiperglisemiye yol açan ACE2 aracılığıyla pankreas adacıklarını etkili bir şekilde yok edebilmektedir (Yang *et al.* 2010).

2.6.1 Enflamasyonun neden olduğu insülin direnci

Diyabet, sistemik insülin direnci ve beta hücrelerinin hasar görmesi gibi çeşitli nedenlerle gelişebilir. Bu yıkım, proinflamatuvar moleküllerin üretimine neden olan ve diyabet gelişimine sebep olabilen, metabolik dokular boyunca uyarılmış doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin birikmesinden kaynaklanmaktadır (Odegaard and Chawla 2012). Enflamatuvar sitokinler, çeşitli kinazlar ve fosfatazlar ile Jun kinaz, inhibitör kappa kinaz ve nükleer faktör-kappa B gibi enzimler dahil olmak üzere çeşitli temel sinyal molekülleri arasındaki etkileşimler gözlemlenmiş olmakla beraber, bunların tümü insülin reseptör alt birimleri (IRS-1 ve 2) üzerinde serin fosforilasyonu için olası seçeneklerdir. Sitokinler, sitokin sinyal moleküllerinin çeşitli negatif düzenleyicilerinin aktivasyonundan sorumludur. Bu moleküller, IRS-1 ve IRS-2'nin uyarıcı tirozin fosforilasyonuna müdahale eder ve bu da sonuçta bu proteinlerin proteazom tarafından yok edilmesine yol açar (Shoelson *et al.* 2006). Sonuç olarak, inflamatuvar mediatörler, insülin direncinin gelişmesinde olduğu kadar başlangıç evrelerinde de rol oynayabilir. Bazı araştırma bulgularına göre, CRP, IL-6, prokalsitonin ve serum ferritin gibi inflamatuvar mediyatörlerin, hayatı tehdit eden bir durumdayken ölümle sonuçlanabilecek bir durumda olan bir COVID-19 hastasında yükselmesi sık olmamaktadır. Bu, COVID-19'un kronik iltihaplanmaya neden olan bir virüs olmasından kaynaklanmaktadır. SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş bireyler, hiperaktif inflamatuvar yanıt nedeniyle normalden daha yüksek bir kan şekeri düzeyine yol açan insülin direnci geliştirebilmektedirler (Wang *et al.* 2020).

2.6.2 Glukokortikoid tedavisi

COVID-19 olarak bilinen bulaşıcı solunum yolu hastalığının tedavisinde yararlı olduğu gösterilen bir antiviral ilaç henüz yoktur. Son araştırmalara göre, viral olarak indüklenen inflamatuvar organ hasarına ve yüksek ölüm riskine neden olabilen sitokin fırtınası sendromu olarak bilinen bir hastalık, şiddetli COVID-19'la ilişkilendirilmiştir. Şiddetli

COVID-19'u olanlardan kimlerin immünsüpresif ilaçlardan fayda sağlayacağına karar vermek için, neredeyse tüm hastaların inflamasyonla ilişkili belirti seviyelerine göre hiperinflamasyon için test edilmesi önerilmiştir (Mehta *et al.* 2020, Zhou *et al.* 2020). İmmünolojik aktiviteyi değiştirmek ve çeşitli viral enfeksiyonların neden olduğu enflamasyonu azaltmak için en sık önerilen immünomodülatör ilaçlar glukokortikoidlerdir (Angus *et al.* 2020). Bununla birlikte, bunların COVID-19 bağlamında uygulanması çok tartışma konusu olmuştur. (Johnson and Vinetz 2020). Çin'de orta ile şiddetli COVID-19 vakalarına genellikle tedavi için glukokortikoidler reçete edilmiştir. Buna karşın, bu tür bireylerin tedavisi için glukokortikoid kullanımının önerilmediği veya uygun olmadığını belirten çeşitli yaklaşımlarda olmuştur (Zhao *et al.* 2020). Klinik deneyler, glukokortikoidlerin COVID-19 tedavisinde etkili olduğunu göstermiş olması, bu hastalıkta kullanımları için daha fazla kanıt sağlamıştır. Çin'de yürütülen gözlemsel çalışmalarda, akut solunum sıkıntısı sendromu teşhisi konulan ve metilprednizolon alan bireylerde, ilacı almayanlara (ARDS) kıyasla ölüm oranı önemli ölçüde daha düşük belirlenmiştir (Wu *et al.* 2020). Tek başına oksijen veya invaziv ventilatör almak üzere rastgele atanan ve COVID-19 olduğu kabul edilen hastalarda, etkili yönetime uygun olarak, 10 günden fazla olmamak üzere günde 6 miligram deksametazon alanlarda standart bakım uygulananlara kıyasla 28 günlük ölüm oranları azalmıştır (The RECOVERY Collaborative Group 2021). Bu bilgiler, ciddi olduğu düşünülen COVID-19 hastalarının tedavisinde glukokortikoidlerin bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir. Glukokortikoidlerle tedavinin, en yaygınlarından bazıları diyabet, yüksek tansiyon ve osteoporozu içeren çok çeşitli metabolik yan etkilerle bağlantılı olduğu bildirilmektedir (Ho *et al.* 2003). Yüksek dozda glukokortikoidler, çok sayıda yolun bozulmasına neden olabilir; bunlardan biri, glikoza yanıt vermede azalma ve insülin üretme kapasitesinde azalma olarak görülebilen bir beta hücre arızasıdır. Bu sonuç diğer dokularda da insülin direncinin nedeni olabilir. Aslında, steroidlerin neden olduğu hiperglisemi, hem diyabeti olan hem de olmayan hastanede yatan hastalarda oldukça yaygındır (Healy *et al.* 2017). Diyabet öyküsü olmayan ancak steroid verilen kişilerde, zamanın % 20-50'si arasında değişen, belgelenmiş bir hiperglisemi insidansı vardır (Xiao *et al.* 2004; Clore and Thurby-Hay 2009). Xiao *et al.* (2004)'ün bulgularına göre steroid tedavisi gören 95 SARS hastasının 33'ünde steroid kaynaklı diyabet gelişmiştir. Bu durum, hastanın açlık

kanındaki yüksek glikoz düzeyleri ile karakterize edilmiştir. Yaş ve cinsiyet gibi faktörler dikkate alındığında, günlük maksimum prednizolon dozunun diyabet oluşumunu doğru bir şekilde tahmin edebilen tek faktör olduğu keşfedilmiştir. Ayrıca, steroid kullanan hematolojik maligniteleri olan hastanede yatan hastalarda hipergliseminin şiddeti, hem daha yüksek deksametazon eşdeğeri steroid dozları hem de daha uzun etkili ilaçlar ile ilişkili bulunmuştur (Healy *et al.* 2017).

2.7 İnterlökin-6 (IL-6) Sinyalinin Biyolojisi

İnterlökin-6, kök hücre akıbetini, metabolizmasını ve organogenezin yanı sıra kanserin gelişimi, sürdürülmesinin yanı sıra bağışıklık sistemi ve inflamatuvar süreçler dahil olmak üzere diğer süreçleri düzenleyen çok işlevli bir sitokindir (Rose-John 2020). IL-6, doğası aktif olan sinyal yolları ve sitotipler tarafından belirlenen çeşitli patofizyolojik olaylara aracılık etmekten sorumludur (Su *et al.* 2017). Başlangıçta membranlarda bulunan IL-6 reseptörüne bağlanarak bir trimer oluşur (IL-6R) ve daha sonra IL-6R ile bir trimer oluşturduktan sonra gp130'a bağlanmaktadır. Gen aktivasyonuna ve çok çeşitli diğer biyolojik işlemlere, iki bitişik trimer daha yakın bir trimer üretmek üzere homodimerize olduğunda oluşan hekzamerik bir sinyal kompleksi aracılık eder (Costa-Pereira 2014). Ek olarak, IL-6 reseptörünün çözünür bir formu olan sIL-6R, vücut sıvılarında saptanabilir. IL-6, çözünür IL-6 reseptörüne eklendiğinde, bağlanma afinitesi, zara bağlı reseptörünkiyle aynıdır. Ayrıca IL-6/sIL-6R kompleksi, geniş çapta ifade edilen hücre zarı proteini gp130'u aktive etmektedir. Bu durum, zara bağlı IL-6R'ye sahip olmayan hücrelerde bile sinyalleşmeye yol açabilmektedir (Mackiewicz *et al.* 1992). IL-6 trans-sinyal yolu, gp130'u açmak gibi tek bir mekanizma yoluyla çok çeşitli farklı hedef hücrelerin kontrol edilmesini mümkün kılmaktadır (Scheller and Rose-John 2006). Bu karmaşık düzenleyici sistemler, IL-6'nın, çoğunluğu belirli efektör hücrelerin varlığı ve sinyal yollarının aktivasyonu ile belirlenen çok çeşitli biyolojik aktivitelere katılmasını mümkün kılmaktadır. Özellikle, geleneksel sinyal yolunun, yüzeylerinde bir IL-6 reseptörü bulunan hücrelerin temel ve düzenleyici aktivitelerini etkilediği görülmektedir. Diğer taraftan, tüm hücreler üzerinde etkili olabilecek transsinyalizasyon yolu, inflamatuvar aktiviteleri aşağı doğru düzenlemektedir. IL-6, bağışıklık sistemi ve iltihaplanma üzerindeki etkisine

odaklanarak, çok sayıda bağışıklık hücresi ve aracının farklılaşmasını ve sentezini, aktivasyonunu, olgunlaşmasını ve inhibisyonunu teşvik edebilir (Tanaka *et al.* 2014). C-reaktif protein ve serum amiloid A gibi akut faz proteinleri hepatositler tarafından üretilir ve daha sonra IL-6 yollarının uyarılmasının bir sonucu olarak fibrinojen, haptoglobin ve 1-antikimotripsin ile birlikte bunlar tarafından salgılanır (Unver and McAllister 2018). IL-6, enflamatuvar bir yanıt yoluyla, sonuçta bu durumun özelliği olan hipoferremini ile sonuçlanan hepsidin üretiminde çok önemli bir rol oynar (Nemeth *et al.* 2004).

2.8 COVID-19 Patofizyolojisinde İnterleukin -6'nın Rolü

COVID-19 yönetim stratejisine göre, vücutta anormal bir hiperinflamatuvar yanıtla karakterize edilen üçüncü aşama, IL-6'nın kritik bir rol oynadığı yerdir (Siddiqi and Mehra 2020). Aşırı derecede yüksek bir IL-6 düzeyi, klinik sunumu ile tanımlanan şiddetli COVID-19'un temel tanısal işaretidir (Herold *et al.* 2020). Akciğerlerde çok sayıda bulunan miyeloid hücreler, bu sitokinin birincil üretim kaynağıdır. Alveolar makrofajlar, ciddi akciğer hastalığı olan kritik hastaların bronkoalveoler sıvısında ya nadirdir ya da yoktur. Asla IL-6 yapmazlar; bunun yerine, iltihaba neden olmak üzere tasarlanmış bir makrofaj alt popülasyonu oluştururlar (Bost *et al.* 2020). Viral enfeksiyonun erken evrelerinde IL-6 eksikliğinin T foliküler yardımcı hücrelerin gelişimini azalttığı, dolayısıyla virüse karşı savunmayı azalttığına gösterilmiştir (Karnowski *et al.* 2012). Yoğun bakım ünitesine başvuran COVID-19 hastalarında, IL-6 ile T hücrelerinin yanı sıra diğer araçlar arasında negatif korelasyon olduğu bulunmuştur (Diao *et al.* 2020). Bu durum, anormal IL-6 üretiminin adaptif bağışıklık sistemi üzerinde zararlı bir etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir. Çin'de COVID-19 teşhisi koyulan bireyler üzerinde yürütülen erken araştırmalar, şiddetlenmiş bir hiperinflamatuvar yanıtı göstermiştir. Bu çalışmalar aynı zamanda birçok inflamatuvar aracının önemli ölçüde yükselmiş düzeylerini belgelemiştir (Huang *et al.* 2020a). Daha fazla miktarda enflamatuvar mediatöre sahip olan SARS-CoV-2 enfeksiyonundan muzdarip bireylerin zararlı sonuçlara maruz kalma riskinin daha yüksek olduğu açıktır (Chen *et al.* 2020). Spesifik olarak, ARDS'si olan COVID-19 hastalarında daha yüksek miktarlarda interlökin-6 ve interlökin-1 beta ile tümör nekroz faktörü ortaya çıkmıştır

(Huang *et al.* 2020a). Sitokin fırtınası olarak da bilinen sitokin seviyelerinde aşırı bir artış, bağışıklık sisteminin aşırı tetiklenmesinden sorumlu olmakla beraber, bu durum da, enflamatuar araçların sürekli üretimini desteklemektedir. Bu kısır döngü, bir sitokin fırtınasına kadar izlenebilir. İyi yönetilmeyen bir enflamatuar yanıtın, sonuçta immünotromboz fenomeniyle sonuçlanan pıhtılaşma faktörlerindeki anormalliklerle bağlantılı görüldüğüne dikkat etmek önemlidir (McFadyen *et al.* 2020). Patra ve meslektaşları, SARS-CoV-2 başak proteininin bir anjiyotensin II tip 1 (AT1) reseptörünü aktive etme yeteneğine sahip olduğunu ve bunun da sonuçta IL-6 üretiminde artışa neden olduğunu göstermiştir. Kandesartan, IL-6 salınımındaki bu artışı önleyen AT1 seçici bir inhibitördür (Patra *et al.* 2020). Virüs akciğerlerde çoğalır ve akciğer epitel astarında değişikliklere neden olmaktadır. Bu durum, virüsün, bağışıklık hücrelerinin daha sonra enfeksiyonu ortadan kaldıracak alttaki dokulara ulaşmasını sağlar (Gubernatorova *et al.* 2020). SARS-CoV-2'nin, COVID-19'un neden olduğu ARDS'den ölen kişilerden alınan akciğer örneklerinde çoğunlukla aktif olduğu bulunmuş olup, bu durum, IL-6'nın aşağısında olan IL-1'in yaratılmasına ve üretilmesine yol açmıştır (Tay *et al.* 2020). Aslında, IL-6 ve viral yükün, birincisinin ARDS ve akciğer hasarının ciddiyeti ile bağlantılı olmasıyla ilişkili olduğu keşfedilmiştir (Chen *et al.*, 2020). COVID-19 teşhisi konan hastalarda sıklıkla, hastalığın ileri aşamasına karşılık geldiğinin göstergesi olan lenfopeni görülmektedir (Tan *et al.* 2020). Lenfositlerdeki apoptoz, lenfopeniye yol açabilen şeylerden biri olmakla beraber, buna dalak ve lenf düğümlerindeki hasar veya çok fazla IL-6 neden olabilir (Abbasifard and Khorramdelazad 2020). İnsan Lökosit Antijeni D-İlişkili Ekspresyon ve CD4+ ve CD19+ Lenfositler ile Doğal Öldürücü Hücrelerin Önemli Bir Tükenmesi de IL-6'nın lenfoid hücrelerin çalışma şeklini değiştirdiğini göstermek için kullanılmıştır (Giamarellos-Bourboulis *et al.* 2020). IL-6'nın doku faktörü ve trombin üretimi yoluyla pıhtılaşma kaskadını etkileyebildiği gösterildiğinden, bu sitokin COVID-19 ile ilişkili koagülopatide de rolü olduğu düşünülmektedir (Zhang *et al.* 2020).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyal

3.1.1 Araç ve gereçler

Araştırmada kullanılan araç ve gereçler Çizelge 3.1’de verilmiştir.

Çizelge 3.1 Araç ve gereçler

Araç ve Gereçler	Üretici Firma- Menşei
Otomatik biyokimya analizörü	Mindray- Çin
Santrifüj	Digisystem- Tayvan
CL-1000 otomatik kemilüminesans immün testi	ROCH – Almanya
Tek kullanımlık nazofaringeal çubuk	Çin
ELISA okuyucu	BioTek- İngiltere
ELISA yıkayıcı	BioTek – İngiltere
Ependorf tüpleri	Çin
İnkübatör	Diisystem-Tayvan
Çok kanallı pipet	Cleaver- ABD
Pipet	Cleaver- ABD
Buzdolabı	Ishtar - Irak
Şırınga	Çin
Termal döngüleyici	Biorad- İngiltere
Farklı boyutlarda uçlar	Çin
Vorteks karıştırıcı	Thermo fisher scientific- ABD
Benmari	Çin

3.1.2 Kitler

Araştırma boyunca kullanılan tüm kitleri Çizelge 3.2’de verilmiştir.

Çizelge 3.2 Kitler

Kitler	Üretici Firma- Menşei
İnsan interleukin-6 ELISA	Bioassay Technology Laboratory- Çin
C-reaktif protein	Biotech- İngiltere
Laktat dehidrogenaz	MED TEST— ABD
D-Dimer	Linear – İspanya
Ferritin	ARCHITECH— Almanya
Kreatinin kinaz	Linear – İspanya
SARS-COV-2 nükleik asit tespit	Zybio— Çin
SARS-COV-2 nükleik asit ekstraksiyon	Zybio— Çin

3.2 Yöntem

3.2.1 Çalışma tasarımı ve örnek toplama

Vaka kontrol çalışması için katılımcılara Nisan ve Ekim 2022 arasında erişilmiştir. Birinci grup COVID-19 ile enfekte diyabetli bireylerden, ikinci grup ise diyabetli katılımcılarla aynı yaş ve cinsiyette, COVID-19 ile enfekte olmayan, diyabet hastası olmayan bireylerden oluşan çalışmaya toplam 100 katılımcı dahil edilmiştir. Henüz aşı yaptırmadıkları ve bunun onların enfeksiyonu olduğu bilinerek, bağışıklıkları zayıf olduğu için öncelikle yaşlılardan örnekler alınmıştır. Bu çalışma sırasında her iki grupta da COVID-19 enfeksiyonunu kontrol etmek için tek kullanımlık nazofaringeal sürüntü kullanılmıştır. Bu çubuk, üst solunum yollarından salgıları yakalamak için kullanılmış ve bütünlüğünü korumak için bir taşıma aracına yerleştirilmiştir. Daha sonra viral DNA ekstraksiyonu için laboratuvara nakledilerek virüsün yerini belirlemek için bir floresan PCR probu kullanılmıştır. Ayrıca her katılımcıdan 3 ml tam kan alınarak tüpün pıhtılaşması beklendikten sonra jel tüpün içerisine dökülmüştür. Tüp daha sonra kanı ayırmak ve çalışma grupları arasındaki enfeksiyonun diğer belirtileriyle ciddiyetini incelemek üzere serum elde etmek için santrifüjlenmiştir.

3.2.2 SARS-CoV-2 nükleik asit ekstraksiyonu

Kitteki manyetik boncukların yüzeylerinde, sabitlenmiş nükleik asidin belirli polimerik birimleri bulunmaktadır. Hipersalinin varlığı gibi bazı durumlarda, örneklerdeki hücreler ve virüsler hızla parçalanmakta, nükleik asitleri serbest kalmaktadır. Bu nükleik asitler daha sonra özellikle manyetik boncuklara çekilmektedir. Manyetik ayırıcı harekete geçtiğinde, manyetik boncuklara bağlı nükleik asitler sıvı fazdan izole edilmektedir. Mevcut olabilecek herhangi bir kalıcı kirletici ve engelin ortadan kaldırılması için sıvı fazın ekstraksiyon tamponu II ile durulanmıştır. Son adımda, sıvı fazın koşulları değiştirilerek nükleik asitler manyetik boncuklardan boşaltılmıştır. Bu, nükleik asitlerin hem hızlı hem de etkili bir şekilde ayrılmasını sağlamıştır (LOT NO 5208012 2022) (Zhu *et al.* 2022).

500 µl'ye kadar ekstre edilmiş reaktif I, manyetik boncuklar içeren çözeltiden 4 µl ve çalışma çözeltisinden 15 µl ön işleme tabi tutuldu. Tüp içerisine 500 µl çalışma çözeltisi ve 200 µl örnek ilave edilerek 55 °C'de 5 dakika karıştırıldı. 1 dakika boyunca manyetik ayırıcı da emilirekbundan sonra süpernatant atıldı. 80 °C'de 3 dakika boyunca, 100 µl'ye kadar elüsyon tamponu ilave edildi ve süpernatant, manyetik ayırıcıyı emdikten sonra ayrıldı. 600µl'ye kadar ekstre edilmiş reaktif II ilave edilerek karıştırıldı ve sonrasında manyetik ayırıcı en az 1 dakika emildikten sonra süpernatant atıldı (LOT NO 5208012).

3.2.3 SARS-CoV-2 nükleik asit tespiti

PCR amplifikasyonunun bileşenleri Çizelge 3.3'te verilmiştir.

Çizelge 3.3 PCR amplifikasyonunun bileşenleri

Bileşenler	Hacim
Enzim Çözeltisi	64µl
Dahili standart	32µl
Negatif kontrol	800µl
PCR Reaksiyon solüsyonu	256µl
Pozitif kontrol	800µl

Bu ürün, adım-RT-PCR tekniğini kullanarak örneğin SARS-CoV-2 içerip içermediğini belirlemektedir. Niteliksel tanımlama, RT-PCR amplifikasyon işlemi boyunca meydana gelen flüoresan emisyon gücündeki varyasyonu izleyerek ORF 1ab ve N genlerinin korunmuş bölgelerine yönelik özel primerler ve problemler kullanılarak gerçekleştirilmektedir. UNG-dUTP'nin eklenmesi, PCR amplifikasyon ürünlerinin kontamine olma olasılığını azaltmaktadır. Bu arada dahili bir pozitif kontrolü PCR amplifikasyon işlemiyle birleştirerek yanlış negatif sonuç elde etme olasılığını ortadan kaldırmak mümkündür (LOT NO 5208012 2022) (Yang and Chaput 2021).

PCR reaktiflerinin işlenmesi, reaksiyon çözeltisinin kitten alınmasını, oda sıcaklığında eritilmesini, karıştırılmasını ve ardından birkaç saniye içinde santrifüjlenmesini içermektedir. Çizelge 3.4'teki yönergeleri takip ederek reaksiyon çözeltisini hazır hale getirmek için ihtiyacımız olan reaktif sayısını belirlemek için gerekli hesaplamaları yapılmıştır.

Çizelge 3.4 Reaksiyon çözeltisinin hacmi

Bileşenler	Test başına hacim (µL)
PCR reaksiyon çözeltisi	8
Enzim çözeltisi	2
Toplam	10

Reaksiyon çözeltisi için malzemeler iyice birleştirildikten sonra kısa bir süre döndürülmelidir. Her PCR reaksiyon tüpünün içine 10 µL çözelti pipetlenmeli ve daha sonra basit operasyon alanına gönderilmelidir. Her PCR reaksiyon tüpüne sırasıyla 10 µL nükleik asit örneği, 10 µL negatif kontrol ve 10 µL pozitif kontrol eklendikten ve kapaklar sabitlendikten sonra, tüpler amplifikasyon ölçüm alanına taşınmadan önce geçici olarak santrifüjlenmiştir. Bu işlem, tüpler içinde kabarcık oluşumunu önlemek için yapılmıştır. PCR reaksiyon tüplerini floresan PCR ekipmanının içine yerleştirilmiş, örneğin numarası ve sırası not edildikten sonra PCR amplifikasyon ayarları aşağıda verilen Çizelge 3-5'e göre ayarlanmıştır (LOT NO 5208001 2022) (Yang and Chaput 2021).

Çizelge 3.5 PCR amplifikasyon protokolü (LOT NO 5208001)

No	Adım	Sıcaklık °C	Süre	Döngü
1	UNG enzim reaksiyonu	37	1 dk	1
2	Ters transkripsiyon	50	5 dk	1
3	ilk denatürasyon	95	1 dk	1
4	Denatürasyon	95	5 s	
5	Amplifikasyon, Floresan tespiti	60	30 s	40

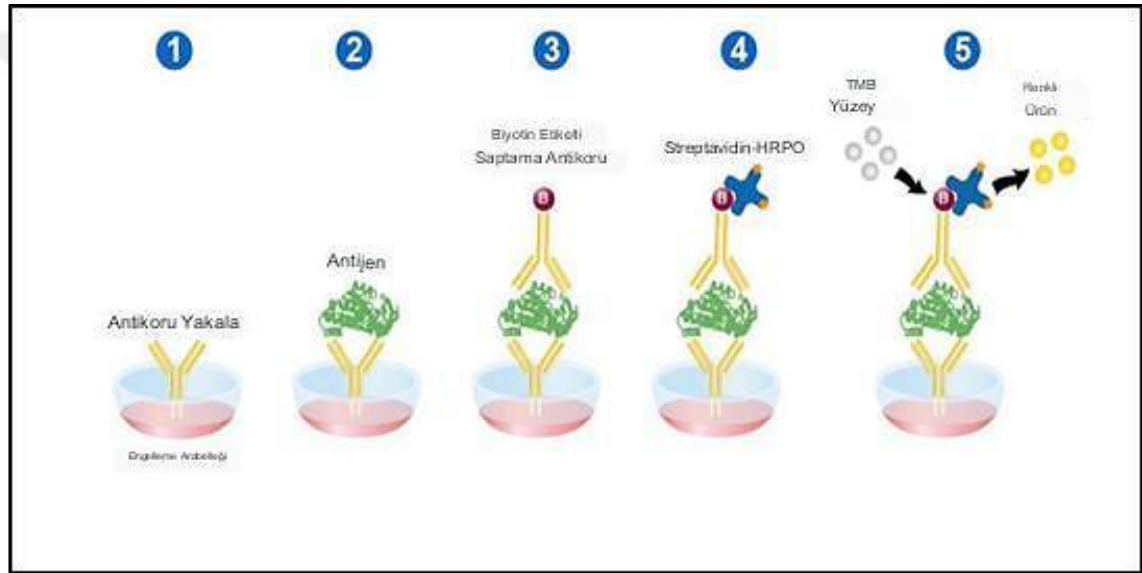
Reaksiyonun hemen ardından bulgular otomatik olarak saklanmış ve hedef eğrilerin bağımsız analizleriyle bunlarla eşleşen dahili standart eğriler oluşturulmuştur (LOT NO 5208001 2022) (Yang and Chaput 2021).

3.2.4 İnterlökin-6 değerlendirmesi

Mikrotiter plakalar, plakanın oyuklarında biriken IL-6 için son derece özelleşmiş bir yakalama antikoruna sahiptir. IL-6 örnekleri ve bilinen standartların her ikisi de tuzak antikorlarına aynı süre boyunca bağlanmaktadır. Bundan sonra, biyotinlenmiş anti-IL-6 sekonder antikor analite bağlanmaktadır. Bütün bu süreç kuluçka süreci boyunca gerçekleşmektedir. Fazla miktarda bulunabilecek herhangi bir ikincil antikorun yanı sıra herhangi bir bağlanmamış analitin ortadan kaldırılması gereklidir. Bundan sonra, HRP konjugat çözeltisi, sıfır olarak belirlenen kuyucuklarla birlikte her bir kuyucuğa aktarılmıştır. İnkübasyondan sonra ekstra konjugat iyice yıkanarak elimine edilmiştir. Kuyulara bir kromojen substrat eklendiğinde, bu, konjugat ile mavi renkli bir kombinasyonun kademeli olarak oluşmasına yol açmaktadır. Daha sonra asit eklenmesi renk gelişimini durdurur ve sonuç olarak nihai sonucun sarı renkte olmasına neden olur. Oluşturulan renkli kompleksin yoğunluk düzeyi, hem örneklerde hem de standartlarda bulunan IL-6 miktarı ile tam olarak ilişkilidir. Bundan sonra, renk kompleksinin absorpsiyonu belirlenir ve standart bir eğri oluşturmak için her standart için oluşturulan optik yoğunluk değerleri tahmin edilen konsantrasyona karşı çizilir. Bundan sonra, incelenen her numunede bulunan IL-6 miktarının doğru bir şekilde belirlenmesini sağlamak için bu standart eğri kullanılabilir. Şekil 3.'de, IL-6 ELISA protokolünün temel ilkeleri gösterilmektedir (E0092Hu 2022) (Ulhaq and Soraya 2020).

Kontrol deliklerine 100 µl'ye kadar tampon, örnek deliklerine de 100 µl'ye kadar örnek eklenmiştir. Bundan sonra, üstü kapalı olarak 37 °C'de yaklaşık 90 dakika inkübe edilmiştir. Biyotin ile konjüge edilmiş 100 µl'ye kadar antikor eklenmiştir. Yıkama tamponu kullanılarak bu plak 37°C'de yaklaşık 60 dakika inkübe edildikten sonra iki kez yıkanmıştır. 100 µl'ye kadar HRP çözeltisi ilave edildikten sonra 37 °C'de yaklaşık 30 dakika inkübe edilmiştir. 5 kez yıkandı. Substrat içeren çözeltiden 90 µl'ye kadar ilave edilerek karanlıkta 37 °C'de 30 dakika inkübe edilmiştir (E0092Hu 2022).

450 nm'de optik yoğunluk, 50 µl stop çözeltisi eklendikten hemen sonra belirlendi.



Şekil 3.1 IL-6 ELISA tekniğinin temel prensibi (E0092Hu)

3.2.5 C-reaktif proteinin değerlendirilmesi

CRP Turbilateral deneyi, insan kan örneklerinde bulunan C-reaktif protein konsantrasyonunu kantitatif olarak belirleyebilen bir lateks türbidimetrik testir. Herhangi bir açık kimyasal analiz cihazı kullanılarak CRP Turbilateral prosedürü gerçekleştirilebilir (LOT No 1102 2022) (Clyne and Olshaker 1999).

3.2.6 Laktat dehidrojenazın değ erlendirilmesi

Laktat dehidrojenaz enzimi, aynı anda NAD'yi NADH'ye indirgerken laktatın piruvata dönüşümünü katalize etmekten sorumludur. Absorbanstaki artış, NAD'nin azalma hızını belirlemek için kullanılabilecek bir ölçümdür. Serumdaki LDH aktivitesinin düzeyi de tam olarak bu oranla ilişkilidir (LOT NO 501 2022) (Wu *et al.* 2020).

3.2.7 Kreatin kinazın değ erlendirilmesi

Kreatin ve adenosin 5'-trifosfat üretimi, kreatin fosfat ve adenosin 5'-difosfat arasındaki etkileşimi katalize eden kreatin kinaz (CK) olarak bilinen enzim tarafından kolaylaştırılır. Heksokinazın varlığı boyunca, ikinci enzim, fosforilasyon yoluyla glikozu glikoz-6-fosfata dönüştürür. Glikoz 6-fosfatın glukonat 6-fosfata dönüşümü, azalmış nikotinamid adenin dinükleotit fosfat mevcut olduğunda gerçekleşir. Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz, bu prosedürü hızlandırmaya yardımcı olan bir enzimdir. NADP'nin NADPH'ye dönüşümünden kaynaklanan soğurmadaki artış frekansı, dönüşümün 340 nm civarındaki reaksiyon kinetiğini ölçmek için kullanılır. Bu oran örnekte bulunan CK aktivitesine karşılık gelir. Bu tahlil bağlamında, N-asetilsisteinin varlığı, enzimin tam potansiyeline kadar aktive edilmesini sağlar (LOT No 1121014 2022) (Akbar *et al.* 2021).

3.2.8 D-Dimer değ erlendirmesi

Fare monoklonal anti-D-Dimer antikorları ile kaplanan lateks granülleri, D-Dimer içeren kan serumu örnekleriyle birleştğinde, lateks granülleri aglutine olur. Bu antikor, çapraz bağlı insan D-Dimer alanı için çok yüksek bir özgüllüğe sahiptir. Bulanıklık testi, lateks partikül aglutinasyonunun örnekte bulunan D-dimer düzeyi ile ne kadar ilişkili olduğunu belirlemek için kullanılabilir (LOT No 3145017 2022) (Baroiu *et al.* 2022).

Yukarıdaki tüm testler, tam otomatik bir biyokimya analiz cihazı tarafından otomatik olarak yapılmıştır.

3.2.9 Ferritin değerlendirilmesi

Bir kemilüminesan immünoassay tekniği ve özelleştirilebilir deney prosedürleri kullanan ferritin testi, insan plazmasındaki ferritin miktarını belirleyen iki aşamalı bir immünoassaydır. İşlemin ilk aşamasında, anti-ferritin kaplı paramanyetik mikropartiküller ve örnek karıştırılır. Örneğin içindeki ferritin, mikropartiküller üzerindeki anti-ferritin kaplama ile birleşerek bir kompleks oluşturur. Anti-ferritin akridinyum etiketli konjugat yıkama aşamasından sonra uygulanır. Bir sonraki aşamaya geçilir. Bundan sonra, tetikleyici çözeltilerin yanı sıra ön tetikleyici, reaksiyon karışımına dahil edilir ve sonuç olarak meydana gelen kemilüminesan reaksiyon, nispi aydınlatma birimleri cinsinden ölçülür. Numunede bulunan toplam ferritin miktarı ile çoğunlukla optik sistem tarafından toplanan lüminasyon arasında bire bir uygunluk vardır (LOT NO 07K5948 2022) (Ahmed *et al.* 2021).

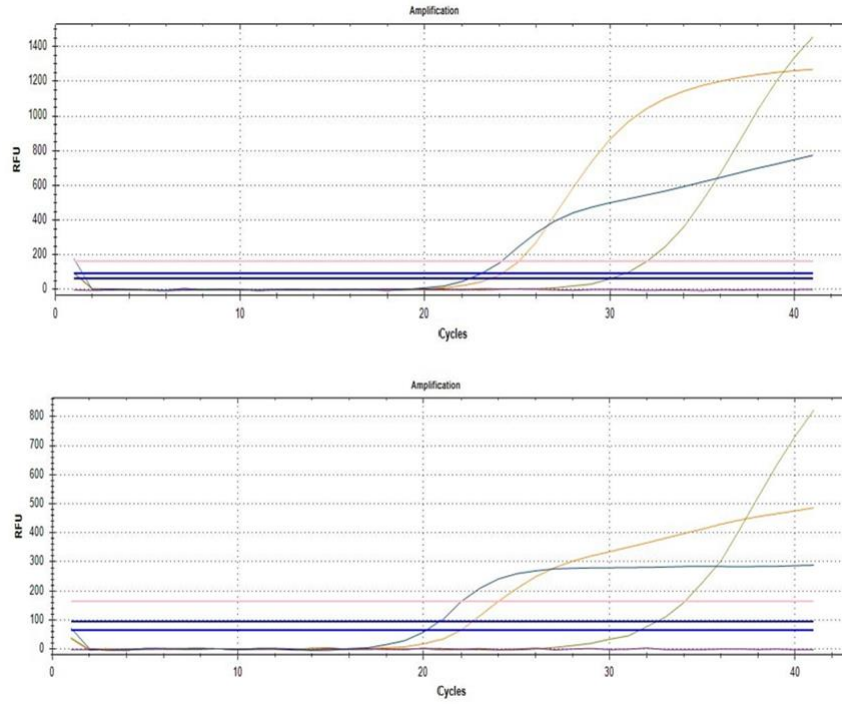
Yukarıdaki test, bir CL-1000 tam otomatik kemilüminesans immünoanaliz analiz cihazı ile otomatik olarak yapılmıştır (LOT NO 07K5948 2022) (Ahmed *et al.* 2021).

3.2.10 İstatistiksel Analiz

Bu vaka kontrollü prospektif araştırmanın istatistiksel analizi için GraphPad Prism Version 7 kullanılmıştır. Sayısal verileri özetlemek için ortalama ve standart sapma değerleri dikkate alınmıştır. Kategorik verileri temsil etmek için de numeric değerler ve oranlar (%) kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki korelasyon derecesini belirlemek için ki-kare testini kullanılmıştır. Sayısal verilerin karşılaştırılması, bağımsız bir örneklem t testi kullanılarak yapılmıştır. 0,05'in altında veya buna eşit, kabul edilebilir en düşük istatistiksel anlamlılık eşiği olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya, SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş, diabet hastası olan ve olmayan iki gruba ayrılan 100 katılımcı dahil edilmiştir. Birinci grupta SARS-CoV-2 ile enfekte olan *Diabetes mellitus* hastası 50 katılımcı bulunurken, ikinci grupta *Diabetes mellitus* olmayan SARS-CoV-2 ile enfekte olan ve kontrol grubu olarak görev yapan 50 katılımcı yer almıştır. Viral enfeksiyonun teşhisinin doğrulanması bir nazofaringeal sürüntü ile doğrulanmış, daha sonra viral RNA ekstraksiyonu ve bir PCR-floresan probuyla yapılmıştır. Şekil 4.1, PCR-floresan probu pozitif sonuçlarını göstermektedir.



Şekil 4.1 RT-PCR'nin pozitif sonuçları

4.1 Çalışma Grupları Arasında Yaş Dağılımı

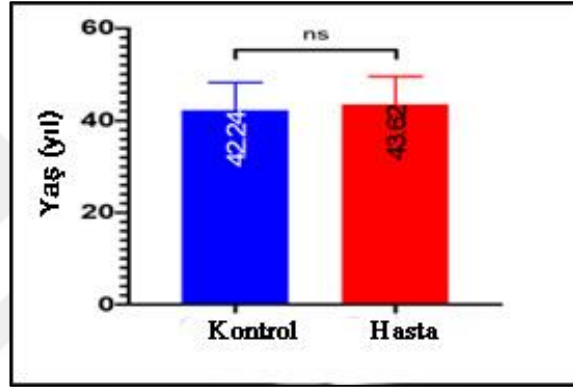
Çizelge 4.1 ve Şekil 4.2’de, bu mevcut çalışma sırasında çalışma grupları arasındaki yaş dağılımı gösterilmektedir. Kontrol grubunun minimum yaşı 29, maksimum yaşı 55 olup yaş ortalaması 42,2 ve standart sapması 6,02’dir. Buna karşılık, diyabet grubunun minimum yaşı 30, maksimum yaşı 56 olup, yaş ortalaması 43,6 ve standart sapması

6,01'dir. Ayrıca yaş açısından da her iki grup arasında anlamlı bir fark söz konusu olmamıştır (p değeri < 0,28).

Çizelge 4.1 Çalışma grupları arasında yaş dağılımı

Yaş (yıl)	Kontrol	Hastalar
Minimum	29.0	30.0
Maksimum	55.0	56.0
Ortalama	42.2	43.6
Standart Sapma	6.02	6.01
P değeri	0.280 ^{NS}	

NS: Anlamlı değil



Şekil 4.2 Çalışma grupları arasında yaş dağılımı

4.2 Çalışma Grupları Arasında Cinsiyet Dağılımı

Çizelge 4.2'de, mevcut çalışmadaki çalışma grupları arasındaki cinsiyet dağılımı gösterilmektedir. Hem kontrol hem de hasta grubunda erkek denek sayısı sırasıyla 35 (%77,77) ve 33 (%73,33) olup, kadın sayısı 10 (%22,23) ve 12 (%26,67) olmuştur. Çalışmada yer alan erkek denek sayısı kadın denek sayısından daha fazladır. Ayrıca çalışma grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından da anlamlı bir fark söz konusu olmamıştır.

Çizelge 4.2 Çalışma grupları arasında cinsiyet dağılımı

	Kontrol	Hastalar
Kadın	10	12
	%22.23	%26.67
Erkek	35	33
	%77.77	%73.33
P değeri	0.807 ^{NS}	

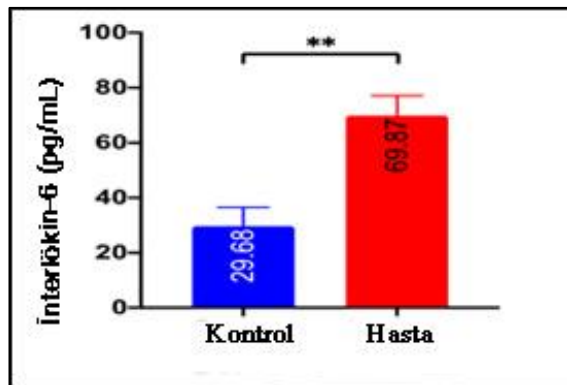
NS: Anlamlı değil

4.3 Çalışma Grupları Arasında Serum IL-6 Konsantrasyonunun Karşılaştırılması

Çizelge 4.3 ve Şekil 4.3'te gösterildiği üzere, araştırmada incelenen öneklerde IL-6 serum konsantrasyonu hasta grubunda ($69,9 \pm 7,24$ pg/mL) ile kontrol grubundan ($29,7 \pm 6,84$ pg/mL) daha yüksek olmuş, her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p-değeri $< 0,001^{**}$).

Çizelge 4.3 Çalışma grupları arasında serum IL-6 konsantrasyonu

IL-6 (pg/mL)	Kontrol	Hastalar
Ortalama	29.7	69.9
Standart Sapma	6.84	7.24
P değeri	$<0.001^{**}$	



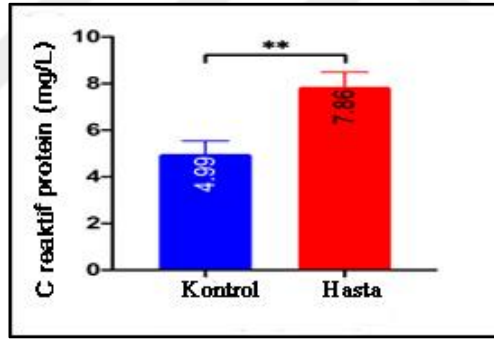
Şekil 4.3 Çalışma grupları serum IL-6 konsantrasyonu değerleri

4.4 Çalışma Grupları Arasında Serum C-Reaktif Protein Konsantrasyonunun Karşılaştırılması

Çizelge 4.4 ve Şekil 4.4'te gösterildiği üzere, hasta grubunda C-reaktif proteinin serum konsantrasyonu ($7,86 \pm 0,626$ mg/L) ile kontrol grubundan ($4,99 \pm 0,554$ mg/L) daha yüksek olmuş ve her iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak çok önemli olduğu saptanmıştır (p-değeri= $<0.001^{**}$)..

Çizelge 4.4 Çalışma grupları arasında serum C-reaktif protein konsantrasyonu

C reaktif protein (mg/L)	Kontrol	Hastalar
Ortalama	4.99	7.86
Standart Sapma	0.554	0.626
P değeri	$<0.001^{**}$	



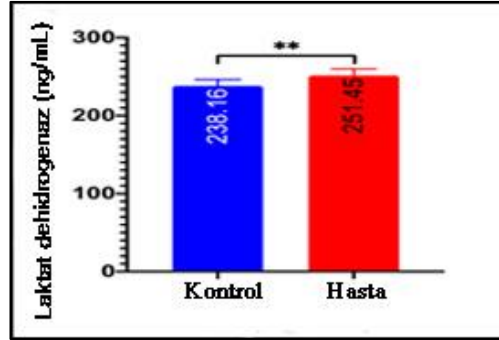
Şekil 4.4 Çalışma grupları serum C-reaktif protein konsantrasyonu değerleri

4.5 Çalışma Grupları Arasında Laktat Dehidrogenaz Serum Düzeyinin Karşılaştırılması

Çizelge 4.5 ve Şekil 4.5'te gösterildiği üzere, ortalama serum laktat dehidrogenaz düzeyi hasta grubunda yüksek ($251 \pm 8,53$ ng/mL) olup, kontrol grubunda da ($238 \pm 8,00$ ng/mL) olarak saptanmıştır. Ayrıca her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak çok önemli olarak tespit edilmiştir (p-değeri= $<0.001^{**}$).

Çizelge 4.5 Çalışma grupları arasında Laktat dehidrogenaz serum düzeyi

Laktat dehidrogenaz (ng/mL)	Kontrol	Hastalar
Ortalama	238	251
Standart Sapma	8.00	8.53
P değeri	<0.001**	



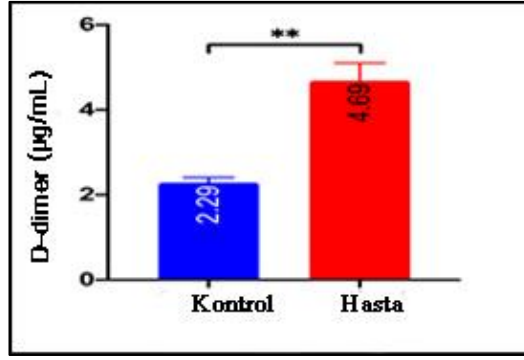
Şekil 4.5 Çalışma grupları arasında Laktat dehidrogenaz serum düzeyi

4.6 Çalışma Grupları Arasında D-Dimer Serum Düzeyinin Karşılaştırılması

Çizelge 4.6 ve Şekil 4.6'da gösterildiği üzere, ortalama serum D-dimer düzeyi hasta grubunda ($4,69 \pm 0,142 \mu\text{g/mL}$), kontrol grubuna ($2,29 \pm 0,117 \mu\text{g/mL}$) göre yüksek olmuş ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu belirlenmiştir (p-değeri=<0.001**).

Çizelge 4.6 Çalışma grupları arasında D-dimer serum düzeyi

D-dimer ($\mu\text{g/mL}$)	Kontrol	Hastalar
Ortalama	2.29	4.69
Standart Sapma	0.117	0.412
P değeri	<0.001**	



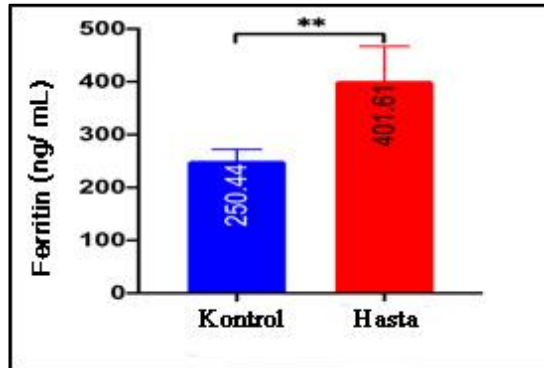
Şekil 4.6 Çalışma grupları D-dimer serum düzeyleri

4.7 Çalışma Grupları Arasında Serum Ferritin Konsantrasyonunun Karşılaştırılması

Çizelge 4.7 ve Şekil 4.7'de gösterildiği üzere, hasta grubunda serum ferritin konsantrasyonu ($402 \pm 65,4$ ng/mL) kontrol grubuna ($250 \pm 21,7$ ng/mL) göre daha yüksek olurken gruplar arasındaki farkların istatistiksel olarak çok önemli olduğu tespit edilmiştir (p -değeri < 0.001).

Çizelge 4.7 Çalışma grupları arasında serum ferritin konsantrasyonu

Ferritin (ng/ mL)	Kontrol	Hastalar
Ortalama	250	402
Standart Sapma	21.7	65.4
P değeri	$< 0.001^{**}$	



Şekil 4.7 Çalışma grupları serum ferritin konsantrasyonu değerleri

4.8 Çalışılan Belirteçler Arasındaki Korelasyon

Çizelge 4.8'de gösterildiği üzere, bu mevcut çalışma sırasında C-reaktif protein konsantrasyonu, laktat dehidrojenaz ve D-dimer konsantrasyonları arasında pozitif bir korelasyonun yanı sıra laktat dehidrojenaz konsantrasyonu ile ferritin konsantrasyonu arasında pozitif bir korelasyon söz konusu olmuştur.

Çizelge 4.8 Çalışılan belirteçler arasındaki korelasyon

		IL-6	CRP	LDH	D-dimer	FER
IL-6	r	1.000				
	p	--				
CRP	r	0.179	1.000			
	p	0.238	--			
LDH	r	0.015	0.324	1.000		
	p	0.920	0.030	--		
D-dimer	r	0.288	0.511	0.215	1.000	
	p	0.055	0.000	0.157	--	
Ferritin	r	0.137	0.004	0.331	-0.026	1.000
	p	0.368	0.981	0.026	0.866	--

5. TARTIŞMA

Bu araştırmada yer alan kontrol grubundaki hastaların en düşük yaşı 29, en yüksek 55 olup ortalama 42,2 ve standart sapması 6,02 olarak belirlenmiştir. Diyabet hastası olan katılımcıların yaş aralığı da 30-56 arasında değişmiş olup, ortalama yaş 43,6 ve standart sapma da 6,01 olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında çok belirgin bir yaş farkı söz konusu olmamıştır. Shang et al. (2021) yaptıkları bir araştırmada, bu güncel çalışmamıza benzer şekilde diyabetik COVID-19 hasta grubunda yaşlı hasta oranının yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Yine çalışmamızla uyumlu olarak, daha önce yapılan bir diğer çalışmanın sonuçları da COVID-19 enfeksiyonu geçiren diyabetik hastaların çoğunluğunun 40 yaş üzerinde olduğunu ortaya koymuştur (Pugliese et al. 2020). Diyabetin yaşlanma ile ilişkili bir durum olduğu iyi bilinmekte olup, daha önceki araştırmalar, ilerleyen yaştan COVID-19'un prognozunu etkileyen temel risk faktörlerinden biri olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, diyabetik grupta önemli sayıda yaşlı hastanın varlığı, olumsuz bir klinik sonucun göstergesi olabilir (Zhou et al. 2020).

Bu çalışmada çalışma grupları arasındaki cinsiyet dağılımına göre hem kontrol hem de hasta grubunda erkek sayısı (%77,77) ve (%73,33) kadın sayısından (%22,23) ve (%26,67) daha yüksek olmuştur. Ayrıca çalışma grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. COVID-19 enfeksiyonu olan 69 hastayı içeren ve hastaların %56'sının kadın ve %44'ünün erkek, hasta yaş ortalaması 42,0 olan başka bir çalışmanın sonuçları bu araştırma sonuçlarıyla uyumlu şekilde yaş ve *Diabetes mellitus* ile ilişkilendirilmiştir (Wang et al. 2020). Kore'de daha önce yapılan bir çalışma, kadınlar arasında COVID-19 enfeksiyonunun erkeklerden daha yüksek olduğu saptanmıştır (Korean Society of Epidemiology and Diseases 2020). Araştırmamızın bulgularının aksine, hastaların sadece yüzde 32'si kadın ve yüzde 68'i erkek olan, ortalama yaştan elli beş olarak bulunduğu bir diğer araştırmada, 99 COVID-19 enfeksiyonu vakası arasında erkeklerin kadınlara oranının çok daha yüksek olduğu bulunmuştur (Chen et al. 2020). Araştırmalar arasında görülen bazı farklılıklar, çalışmalarda yer alan katılımcı sayısı, araştırmaya rastgele dahil edilen kadın ve erkek hastaların oranı, hormonlardaki ve cinsiyetler arasındaki immünolojik tepkilerdeki farklılıklar dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlanabilir.

COVID-19 teşhisi konan hastalar, dünya çapında hastalığın yüksek sıklığı nedeniyle yaygın bir şekilde ortaya çıkan bir durum olarak diyabet hastası da olmaktadır. Çeşitli araştırmalarda , COVID-19'a yakalanan diyabetik bireylerin prognozunun daha kötü ve ölüm oranının da daha yüksek olduğu ifade edilmektedir (Huang et al. 2020a). Çin'den dokuz alan çalışması sonuçları kullanılarak yapılan bir meta-analize göre, COVID-19 ve diyabetin, şiddet derecesi ile güçlü bir ilişkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (Chen et al. 2020). Amerika Birleşik Devletleri'nde çeşitli lokasyonlarda yürütülen bir araştırmada, diyabetin, ortalama ölüm oranının dört katından daha yüksek bir ölüm oranıyla bağlantılı bulunmuştur (Bode et al. 2020). Diyabetin, COVID-19 enfeksiyonunun semptomlarını diğer koşullardan daha fazla kötüleştirmesine neyin neden olduğu bilinmemektedir. Kan şekeri düzeylerinin yetersiz düzenlenmesi, yalnızca bağışıklık sisteminin viral enfeksiyonlara karşı doğuştan gelen ve uyarlanabilir savunmasını zayıflatmakla kalmaz, aynı zamanda akciğerlerde sekonder bakteriyel enfeksiyonların gelişme olasılığını artırmaktadır. Bu durum da hastalığın artan şiddetine sebep olan faktörlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır (Critchley et al. 2018). Diyabet, hatalı çalışan veya uygun olmayan T-hücre eylemi, azalmış doğal öldürücü hücre işlevi veya kompleman aktivasyonundaki eksiklikler nedeniyle viral klirenste azalmayla ilişkilendirilmektedir (Zhu et al. 2020).

Koronavirüs pandemisinin, 2019'da başlangıcından bu yana, bu hastalığın ilerlemesine ilişkin laboratuvar göstergelerini belirlemek amacıyla çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Bu araştırma süresince, her iki çalışma grubunda IL-6'nın serum konsantrasyonları karşılaştırılmıştır. Diyabet hastası olan gruptaki serum IL-6 konsantrasyonunun, kontrol grubundaki serum IL-6 konsantrasyonundan önemli ölçüde yüksek olmakla beraber hasta grubuyla kontrol grubu arasında anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir. Diğer bir araştırmada, IL-6 konsantrasyonunun, diyabetik COVID-19 hastalarında diyabetik olmayanlara kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır(Hussein *et al.* 2022). Bu bulgu çalışmamızın bulguları ile uyumludur. Yine bu araştırmada elde edilen bulgulara göre, COVID-19 hastalarının IL-6 düzeylerinin diyabetli kişilerde diyabet olmayanlara göre çok daha belirgin olduğunu gösteren Yan *et al.* (2020) tarafından yürütülen çalışmanın bulgularıyla benzer niteliktedir. Bu bildirişlere ilaveten, IL-6 da dahil olmak üzere

enflamasyonla ilgili birçok göstergenin kan düzeylerinin diyabetik hastalarda diyabeti olmayan kişilere göre önemli ölçüde daha yüksek olduğunu gösteren bulgular içeren çalışmalarda mevcuttur (Tang *et al.* 2020). Bu sonuçlar, IL-6'nın, özellikle diyabetik hastalarda bu hastalığın patogenezinde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Enflamasyonun ilk aşamalarından sonra, hücrelerde hasar ve dokularda yaralanma, en belirgin akut faz reaktanlarından biri olan C-reaktif protein hızla yükselebilmektedir. Enflamatuvar sitokinlere tepki olarak, enflamatuvar özelliklere sahip akciğer hastalığı olan hastaların kanındaki CRP düzeyleri sıklıkla artmaktadır. CRP seviyeleri, tamamlayıcı sistemi aktive etme ve fagositozu hızlandırma potansiyeline sahiptir. Bu nedenle vücudu onu işgal eden zararlı mikroplardan arındırmaktadır. Şiddetli pnömoni teşhisi konan hastalarda sıklıkla CRP düzeyleri yükselmektedir. Pnömoninin hızlı bir şekilde belirlenmesi için CRP düzeyleri kullanılabilir (Gu *et al.* 2005). Akciğerlerin ciddi enfeksiyon hastalıklarının tanı ve değerlendirmesinde kullanılan önemli bir göstergedir (Warusevitane *et al.* 2016).

Bu çalışmada, hasta grubunda serum C-reaktif protein konsantrasyonu kontrol grubuna göre daha yüksek olmuş ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Çalışma sonuçlarımızla uyumlu olarak, önceki bir çalışma da COVID-19-diyabetik hastalarda CRP konsantrasyonunun diyabetik olmayan COVID-19 hastalardan daha yüksek olduğu bulunmuştur (Ramadevi and Kadiyala 2021). Ayrıca, Zhou *et al.* (2020) tarafından yapılan araştırmada, akciğer hasarının derecesinin belirlenmesinde kullanılan belirteçlerden biri olan CRP düzeyinin kontrol grubuna kıyasla diyabetli COVID-19 hastalarında önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ek olarak, Matsumoto *et al.* (2019) tarafından yürütülen araştırma, durum ilerledikçe en büyük akciğer lezyonunun yüksekliğinin yanı sıra CRP düzeylerinin arttığını göstermiştir. CRP düzeylerinin ayrıca diyabetik hastalarda diyabetik olmayan hastalara göre dört kat daha yüksek olduğunu bulan diğer bir çalışmanın sonuçları da bu araştırmada elde edilen bulgularla benzerlik göstermiştir (Han *et al.* 2021). Bu nedenle, CRP düzeyleri ile akciğer hasarı ve hastalığının şiddeti arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Bu

kanıtlara göre, COVID-19'un ilk aşamalarındaki CRP düzeyleri, akciğer hasarını ve hastalığın ciddiyet derecesini yansıtabilir.

Hemen hemen her organ sistemindeki hücrelerde bulunan hücre içi enzim LDH, piruvat ve laktatın eşzamanlı dönüşümünün yanı sıra NADH ve NAD⁺'nın eşzamanlı dönüşümünü katalize etmektedir (Hsu and Sabatini 2008). Enzim iki ana alt birimden oluşurken insanlarda beş farklı izozim formunda bulunabilmektedir. LDH tipik olarak kalp hasarının bir belirteci olarak kullanılmasına rağmen, anormal okumalarda birçok organ rahatsızlığının yanı sıra azalan oksijenasyon ve artan glikolitik yol aktivitesini belirlemeyede yardımcı olmaktadır. Bir enfeksiyon veya doku hasarının bir sonucu olarak ortaya çıkan artan laktat üretimi, hücre dışı pH'ı düşürür, bu durum da metaloproteazları aktive eder ve makrofaj aracılı anjiyogenezi desteklemektedir. Sitokinlerin aracılık ettiği doku hasarı, LDH üretimini de tetikleyebilen ciddi enfeksiyonların bir belirtisi olabilmektedir (Martinez-Outschoorn *et al.* 2011).

LDH akciğer dokusunda bulunduğundan, şiddetli COVID-19 enfeksiyonu olan kişilerin kanlarından LDH düzeylerinin artış göstereceğini tahmin etmek mantıklı olmaktadır. COVID-19'un özelliği olan ve genellikle akut solunum sıkıntısı sendromuna ilerleyen şiddetli interstisyel pnömoni tipi, durumun karakteristiğidir (Lippi *et al.* 2020). Bu çalışmada, hasta grubunda ortalama serum laktat dehidrogenaz düzeyinin kontrol grubu ile karşılaştırılabilir düzeyde yüksek olduğunu göstermiş ve ayrıca her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Mısır'da yapılan bir çalışmada, COVID-19 enfeksiyonu olan diyabetik hastalarda LDH serum düzeylerinin diyabetik olmayan COVID-19 enfeksiyonlu hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Hussein *et al.* 2022). Bu çalışmanın bulguları mevcut araştırmanın sonuçlarıyla oldukça uyumludur. Birleşik Arap Emirlikleri'nde yapılan bir başka çalışmada da diyabetli COVID-19 hastalarında serum LDH seviyesinin diyabeti olmayanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Elemam *et al.* 2021). LDH'nin, bir dizi farklı çalışmada hastanede yatan hastalarda daha kötü sonuçların bir belirteci olduğu gösterilmiştir. Artan LDH düzeylerinin ortaya çıkması, çoklu organ yetmezliği ve hasarının COVID-19'un patofizyolojisinde daha önemli bir rol oynayabileceğini ve

bunun da bu duruma sahip kişilerin klinik sonuçları üzerinde daha büyük bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir (Chen *et al.* 2005; Erez *et al.* 2014).

Fibrinoliz aktivasyonu, D-dimerlerin varlığı ile işaretlenmektedir. D-dimer'in sepsis kadar pnömonisi olan bireylerin prognozunu belirlemede önemli bir bileşen olduğu bir dizi çalışmada bulunmuştur (Milbrandt *et al.* 2009; Rodelo *et al.* 2012). Bu araştırmada, diyabetik hastalarda D-dimer düzeylerinin diyabetik olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Başka bir çalışma, diyabetik ve diyabetik olmayan COVID-19 hastaları arasındaki D-dimer düzeylerinin, çalışmamızın bulgularıyla tutarlı olarak başvuru sırasında çok farklı olduğunu ortaya koymuştur (Ramadevi and Kadiyala 2021). Li *et al.* (2020)'un bulgularına göre, hastaneye yatış sırasında daha yüksek D-dimer konsantrasyonuna sahip olan COVID-19 hastalarının, özellikle de diyabet hastası olanların, ölüm oranının artışıyla güçlü bir ilişkisi söz konusu olduğu saptanmıştır. Diğer bir araştırmada da, şiddetli COVID-19 enfeksiyonu, trombozun yanı sıra mikrovasküler hasarlarla da bağlantılı olduğu vurgulanmıştır (Magro *et al.* 2020).

Bu bulgulara dayanarak, diyabetli bireylerin hiper pıhtılaşma durumuna sahip olma ihtimalinin diyabeti olmayanlara göre daha yüksek olduğu söylenebilir. Bu, hipergliseminin neden pro-trombotik bir durumla sonuçlanabileceğini açıklamaya yardımcı olmaktadır (Lemkes *et al.* 2010). Bu iki ayrı süreçten ilki, akut hiperglisemi altında trombin oluşumunda artışa yol açan oksidatif strestir. İkinci mekanizma, bu süreçte hiçbir rol oynamayan glikasyon olmamasıdır. Ek olarak, enzimatik tedavinin bir sonucu olarak antitrombin III'ün yanı sıra heparin kofaktör II'nin işlevi de azalmaktadır (Ceriello *et al.* 1990). Bu nedenle, uzun süreli hiperglisemi, endotelial hücrelerin iltihaplanmasını ve işlev bozukluğunu teşvik ederken bu durum da nihayetinde bir trombüs oluşumuyla sonuçlanabilmektedir. Özetle, hiperglisemide prokoagülasyon, antikoagülasyon ve fibrinoliz dengesi bozulmaktadır. Bu da trombüs oluşumuna neden olabilmektedir (Ceriello 2020).

Ayrıca patojenlere dayalı enfeksiyonlar, doğuştan gelen bağışıklığın bir sonucu olarak, karmaşık sistemik inflamatuvar reaksiyonlara neden olmaktadır. Daha sonra, konakçının

savunma sistemlerinin aktivasyonu sonucunda, bir enfeksiyona karşı bağışıklık tepkisi sırasında pıhtılaşma tetiklenir, birçok organa zarar veren çok fazla proinflamatuvar sitokin yapılmaktadır. Böylece vücudu daha güçlü kılan hümmoral ve hüccresel süreçler arasında iletişimin önemli bir parçası olan trombin oluşmaktadır. Trombini doğrudan aktive etmenin yanı sıra şiddetli hipoksi, doku faktörlerinin salınmasına neden olacak makrofajları ve monositleri de aktive edebilmektedir. Bu denge, yüksek d-dimer düzeyleri ile karakterize şiddetli COVID-19 pnömonisinde görülen yayılmış intravasküler pıhtılaşmada görüldüğü gibi, mikro trombozun ortaya çıkma olasılığını artırmaktadır (Simmons *et al.* 2013).

Serum ferritin düzeylerinin, bir kişinin sağlıklı olduğu zaman demir rezervlerinin durumunu doğru bir şekilde gösterdiği kanıtlanmıştır. Ferritin, hem viral hem de enfeksiyöz olmayan sebeplerin neden olduğu iltihaplanma dönemlerinde yükselme eğiliminde olduğundan akut faz proteini olarak kabul edilmektedir. Birkaç bozukluk, yüksek miktarlara atıfta bulunan "hiperferritinemi" olarak bilinen bir durumla ilişkilidir (Rosário *et al.* 2013). Serum ferritini, bir kişinin ne kadar hasta olduğunu ve onlara ne olacağını anlamak için bir dizi çalışmada kullanılmıştır. Bunun nedeni, serum ferritinin, test edilmiş ve SARS-CoV-2'yle enfekte kişilerde yaygın olan bir inflamatuvar biyo-belirteç olmasıdır. Diğer klinik ve laboratuvar özellikleriyle birlikte, durumu kritik olan COVID-19 hastalarında görülen çok yüksek serum ferritin düzeyleri, araştırmacıları COVID-19'un hiperferritinemi sendromları olarak bilinen koşullar grubunun beşinci üyesi olabileceği hipotezine yöneltmiştir (Yang *et al.* 2020).

Bu araştırmada, hasta grubunda serum ferritin konsantrasyonunun kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarıyla uyumlu olarak, başka bir epidemiyolojik çalışma da ferritin serum konsantrasyonlarının diyabetik ve karşılaştırılabilir diyabetik olmayan COVID-19 hastalarında daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Bhandari *et al.* 2020). Bunlara ilave olarak, önceki araştırmalarda, başvuru sırasında COVID-19 olan diyabetik bireylerin diğer diyabet hastalarına göre daha yüksek ferritin düzeylerine sahip olduğu bulunmuştur (Ramadevi and Kadiyala 2021). Bununla birlikte araştırmalar, serum ferritinindeki H-alt birim üretimini yönlendirmekten inflamatuvar

uyaranların sorumlu olduğunu göstermiştir. Bu durum, H-ferritin, hem iltihaplanmayı teşvik eden hem de bağışıklık sistemini baskılayan yetenekleri gösteren bir immünomodulator protein olarak çalışabileceğini düşündürmektedir (Kernan and Carcillo 2017). Ek olarak, serum ferritin glikosile fraksiyonundaki düşüşün aşırı makrofaj aktivasyonunun bir işareti olduğu öne sürüldüğünden, serum ferritin glikosilasyonunu incelemek araştırmacıların serum ferritin COVID-19 içindeki işlevi hakkında daha fazla bilgi edinmesine yardımcı olabilmektedir (Lambotte *et al.* 2003).

Diyabet, metabolik sendrom, uzun süreli bağışıklık sistemi dengesizliği veya obezite ile ilişkili besin fazlalığının neden olduğu kronik, düşük dereceli inflamatuvar bir hastalık olarak görülmektedir (Guzmán-Flores and López-Briones 2012). Diyabetli hastaların viral bir enfeksiyonun sonucu olarak kan şekeri düzeylerinde ciddi değişiklikler olabilmekte ve bu durum da iyileşme yeteneklerini olumsuz etkileyebilmektedir. SARS teşhisi koyulan bireylerde morbidite ve mortalitenin belirgin bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (Yang *et al.* 2006). Bununla birlikte diyabet, akut faz proteinlerinin, trombogenez süreçlerinin ve proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerinin artmasına yol açarken, ortaya çıkan inflamatuvar süreçler nedeniyle de COVID-19 hastalığının ilerlemesini ve şiddetini etkileyebilmektedir. Diyabet ve SARS-CoV-2 pnömonisinin, COVID-19'un hayatta kalma şansı için kötü olacak bir kısır döngü oluşturabileceğine inanmak için nedenler söz konusudur.

Bu çalışmada C-reaktif protein konsantrasyonu, laktat dehidrojenaz ve D-dimer konsantrasyonları arasında pozitif, laktat dehidrojenaz konsantrasyonu ile ferritin konsantrasyonu arasında da pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. Daha önce Irak'ta yapılan bir çalışmada , özellikle diyabetik hastalarda CRP, IL-6, LDH, D-dimer ve ferritin konsantrasyonları ile hastalığın şiddeti arasında ilişki olduğu saptanmıştır (Kadhim and Abdullah 2021). Mevcut çalışmaya benzer şekilde, yine Irak'ta yapılan bir çalışmada CRP, ferritin ve D-dimer arasında pozitif bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir (Ahmed *et al.* 2021). Çalışmalar arasındaki bulgulardaki farklılıklar, kullanılan örneklerin boyutu, hastaların yaşı, altta yatan hastalıklar ve genetik faktörler dahil olmak üzere bir dizi değişkene bağlanabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu araştırmada yer alan tüm katılımcılar PCR-floresan probu ile yapılan incelemede COVID-19 enfeksiyonu için pozitif bulunmuştur. Bu sonuç, PCR-floresan probunun COVID-19 enfeksiyonunun hızlı, doğrulanmış tanımlaması için standart olarak kabul edilebileceğini göstermektedir.

Diyabetli hastalarda yaş dağılımı diğerlerine göre daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, diyabetin yaşlanan bir hastalık olarak kabul edilebileceğini ve daha çok yaşlılarla ilişkili olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada sırasında COVID-19 enfeksiyonunun hastaların cinsiyet dağılımına göre erkeklerde kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, erkeklerin dışarıda daha fazla zaman geçirmeleri ve toplumla daha fazla temas halinde olmaları nedeniyle yüksek enfeksiyon riski altında olduklarını göstermektedir.

IL-6, CRP, LDH, D-dimer ve ferritin serum düzeyleri diyabetik COVID-19 hastalarında diyabetik olmayan hastalara göre daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuçlar, bu biyo-belirteçlerin teşhiste ve hastalık şiddetiyle ilerlemesini öngörmede önemli bir rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır.

Bu araştırmada, C-reaktif protein konsantrasyonu, laktat dehidrojenaz ve D-dimer konsantrasyonları arasında pozitif bir korelasyonun yanı sıra laktat dehidrojenaz konsantrasyonu ile ferritin konsantrasyonu arasında pozitif bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, diyabetle ilişkili COVID-19 enfeksiyonunun akut faz proteinlerinin salınımını artırabileceğini ve akciğerlerin ve diğer organların mikrovasküler sisteminde tromboz geliştirebileceğini göstermektedir.

Irak halkı arasında COVID-19 enfeksiyonuna karşı kullanılan çeşitli marka COVID-19 aşılarının etkinliğini değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. İleri araştırmalarda diyabeti olan bireyler kadar diyabeti olmayan bireylerin de COVID-

19 enfeksiyonunun komplikasyonlarının yönünden değerlendirilmesi gerekmektedir. Enfeksiyonun tekrar yayılmasını önlemek için yeni aşılar geliştirmek amacıyla SARS-CoV-2 virüsünde gelişebilecek herhangi bir yeni mutasyonu gözlemlemek için; virüsün genetik yapısıyla ilgili yeni çalışmaların düzenlenmesi önerilmektedir.



KAYNAKLAR

- Abbasifard, M. and Khorramdelazad, H. 2020. The bio-mission of interleukin-6 in the pathogenesis of COVID-19: A brief look at potential therapeutic tactics. *Life Sciences*, 257: 118097.
- Ahmed, A. S., Alotaibi, W. S., Aldubayan, M. A., Alhowail, A. H., Al-Najjar, A. H., Chigurupati, S. and Elgharabawy, R. M. 2021. Factors affecting the incidence, progression, and severity of COVID-19 in type 1 diabetes mellitus. *BioMed Research International*, 2: 21.
- Ahmed, S., Ahmed, Z. A., Siddiqui, I., Rashid, N. H., Mansoor, M. and Jafri, L. 2021. Evaluation of serum ferritin for prediction of severity and mortality in COVID-19-A cross sectional study. *Annals of medicine and Surgery*, 63: 102163.
- Akbar, M. R., Pranata, R., Wibowo, A., Lim, M. A., Sihite, T. A. and Martha, J. W. 2021. The prognostic value of elevated creatine kinase to predict poor outcome in patients with COVID-19-A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 15(2): 529-534.
- Angus, D. C., Berry, S., Lewis, R. J., Al-Beidh, F., Arabi, Y., van Bentum-Puijk, W., Bhimani, Z., Bonten, M., Broglio, K., Brunkhorst, F., Cheng, A. C., Chiche, J.-D., De Jong, M., Detry, M., Goossens, H., Gordon, A., Green, C., Higgins, A. M., Hulleger, S. J. and Webb, S. A. 2020. The REMAP-CAP (Randomized Embedded Multifactorial Adaptive Platform for Community-acquired Pneumonia) Study. Rationale and Design. *Annals of the American Thoracic Society*, 17(7): 879–891.
- Baroiu, L., Lese, A. C., Stefanopol, I. A., Iancu, A., Dumitru, C., Ciubara, A. B. and Tatu, A. L. 2022. The role of D-Dimers in the initial evaluation of COVID-19. *Therapeutics and clinical risk management*, 4(7): 323-335.
- Becker, R. C. 2020. COVID-19-associated vasculitis and vasculopathy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 50(3): 499–511.
- Beyerlein, A., Wehweck, F., Ziegler, A. G. and Pflueger, M. 2013. Respiratory infections in early life and the development of islet autoimmunity in children at increased type 1 diabetes risk: Evidence from the BABYDIET study. *JAMA Pediatrics*, 167(9): 800–807.

- Bhandari, S., Rankawat, G., Singh, A., Gupta, V. and Dube, A. 2020. A Comparative Study of Clinical Manifestation and Severity of Coronavirus Disease Infection in Patients with and without Diabetes Mellitus. *Sciences*, 5: 95.
- Bikdeli, B., Madhavan, M. V., Jimenez, D., Chuich, T., Dreyfus, I., Driggin, E., Nigoghossian, C. Der, Ageno, W., Madjid, M., Guo, Y., Tang, L. V, Hu, Y., Giri, J., Cushman, M., Quéré, I., Dimakakos, E. P., Gibson, C. M., Lippi, G., Favaloro, E. J., ... Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, S. by the E. W. G. on P. C. and R. V. F. 2020. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(23): 2950–2973.
- Bode, B., Garrett, V., Messler, J., McFarland, R., Crowe, J., Booth, R. and Klonoff, D. C. 2020. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 14(4): 813–821.
- Bost, P., Giladi, A., Liu, Y., Bendjelal, Y., Xu, G., David, E., Blecher-Gonen, R., Cohen, M., Medaglia, C., Li, H., Deczkowska, A., Zhang, S., Schwikowski, B., Zhang, Z. and Amit, I. 2020. Host-Viral Infection Maps Reveal Signatures of Severe COVID-19 Patients. *Cell*, 181(7): 1475-1488.e12.
- Bozkurt, B. 2020. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. American College of Cardiology. Web site. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>. Date of access: 30.04.2023.
- Ceriello, A, Marchi, E., Barbanti, M., Milani, M. R., Giugliano, D., Quatraro, A. and Lefebvre, P. 1990. Non-enzymatic glycation reduces heparin cofactor II anti-thrombin activity. *Diabetologia*, 33(4): 205–207.
- Ceriello, Antonio. 2020. Diabetes, D-dimer and COVID-19: The possible role of glucose control. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 14(6): 1987.
- Chen, C.-Y., Lee, C.-H., Liu, C.-Y., Wang, J.-H., Wang, L.-M. and Perng, R.-P. 2005. Clinical features and outcomes of severe acute respiratory syndrome and

- predictive factors for acute respiratory distress syndrome. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA*, 68(1): 4–10.
- Chen, G., Wu, D., Guo, W., Cao, Y., Huang, D., Wang, H., Wang, T., Zhang, X., Chen, H., Yu, H., Zhang, X., Zhang, M., Wu, S., Song, J., Chen, T., Han, M., Li, S., Luo, X., Zhao, J. and Ning, Q. 2020. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *The Journal of Clinical Investigation*, 130(5): 2620–2629.
- Chen, J., Lau, Y. F., Lamirande, E. W., Paddock, C. D., Bartlett, J. H., Zaki, S. R. and Subbarao, K. 2010. Cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection in senescent BALB/c mice: CD4+ T cells are important in control of SARS-CoV infection. *Journal of Virology*, 84(3): 1289–1301.
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X. and Zhang, L. 2020. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England)*: 395(10223): 507–513.
- Chen, P., Wu, M., He, Y., Jiang, B., & He, M. L. (2023). Metabolic alterations upon SARS-CoV-2 infection and potential therapeutic targets against coronavirus infection. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), 237.
- Chen, X., Zhao, B., Qu, Y., Chen, Y., Xiong, J., Feng, Y., Men, D., Huang, Q., Liu, Y., Yang, B., Ding, J. and Li, F. 2020. Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(8): 1937–1942.
- Chen, Yingyu, Gong, X., Wang, L. and Guo, J. 2020. Effects of hypertension, diabetes and coronary heart disease on Covid-19 diseases severity: a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv*, 280, 1–12.
- Chen, Yu, Cai, H., Pan, J., Xiang, N., Tien, P., Ahola, T. and Guo, D. 2009. Functional screen reveals SARS coronavirus nonstructural protein nsp14 as a novel cap N7

- methyltransferase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(9): 3484–3489.
- Clore, J. N. and Thurby-Hay, L. 2009. Glucocorticoid-Induced Hyperglycemia. *Endocrine Practice*, 15(5): 469–474.
- Clyne, B. and Olshaker, J. S. 1999. The C-reactive protein. *The Journal of emergency medicine*, 17(6): 1019-1025.
- Cosentino, F., Grant, P. J., Aboyans, V., Bailey, C. J., Ceriello, A., Delgado, V., Federici, M., Filippatos, G., Grobbee, D. E., Hansen, T. B., Huikuri, H. V., Johansson, I., Jüni, P., Lettino, M., Marx, N., Mellbin, L. G., Östgren, C. J., Rocca, B., Roffi, M., ... ESC Scientific Document Group. 2020. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*, 41(2): 255–323.
- Costa-Pereira, A. P. 2014. Regulation of IL-6-type cytokine responses by MAPKs. *Biochemical Society Transactions*, 42(1): 59–62.
- Critchley, J. A., Carey, I. M., Harris, T., DeWilde, S., Hosking, F. J. and Cook, D. G. 2018. Glycemic Control and Risk of Infections Among People With Type 1 or Type 2 Diabetes in a Large Primary Care Cohort Study. *Diabetes Care*, 41(10): 2127–2135.
- Daffis, S., Szretter, K. J., Schriewer, J., Li, J., Youn, S., Errett, J., Lin, T.-Y., Schneller, S., Züst, R., Dong, H., Thiel, V., Sen, G. C., Fensterl, V., Klimstra, W. B., Pierson, T. C., Buller, R. M., Gale, M., Shi, P.-Y. and Diamond, M. S. 2010. 2'-O methylation of the viral mRNA cap evades host restriction by IFIT family members. *Nature*, 468(7322): 452–456.
- Dalan, R., Bornstein, S. R., El-Armouche, A., Rodionov, R. N., Markov, A., Wielockx, B., Beuschlein, F. and Boehm, B. O. 2020. The ACE-2 in COVID-19: Foe or Friend? *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones et Metabolisme*, 52(5): 257–263.
- Dandekar, A. A. and Perlman, S. 2005. Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS. *Nature Reviews Immunology*, 5(12): 917–927.
- Diao, B., Wang, C., Tan, Y., Chen, X., Liu, Y., Ning, L., Chen, L., Li, M., Liu, Y., Wang, G., Yuan, Z., Feng, Z., Zhang, Y., Wu, Y. and Chen, Y. 2020. Reduction

- and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Frontiers in Immunology*, 11, 827.
- Drucker, D. J. 2021. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications. *Endocrine Reviews*, 41(3): 457–469.
- Elemam, N. M., Hannawi, H., Salmi, I. Al, Naeem, K. Bin, Alokaily, F. and Hannawi, S. 2021. Diabetes mellitus as a comorbidity in COVID-19 infection in the United Arab Emirates. *Saudi Medical Journal*, 42(2): 170–180.
- Erez, A., Shental, O., Tchebiner, J. Z., Laufer-Perl, M., Wasserman, A., Sella, T. and Guzner-Gur, H. 2014. Diagnostic and prognostic value of very high serum lactate dehydrogenase in admitted medical patients. *The Israel Medical Association Journal : IMAJ*, 16(7): 439–443.
- Fadini, G. P., Morieri, M. L., Longato, E. and Avogaro, A. 2020. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *Journal of Endocrinological Investigation*, 43(6): 867–869.
- Fan, Y.-Y., Huang, Z.-T., Li, L., Wu, M.-H., Yu, T., Koup, R. A., Bailer, R. T. and Wu, C.-Y. 2009. Characterization of SARS-CoV-specific memory T cells from recovered individuals 4 years after infection. *Archives of Virology*, 154(7): 1093–1099.
- Fang, L., Karakiulakis, G. and Roth, M. 2020. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet. Respiratory Medicine*, 8(4): e21.
- Fehr, A. R., Athmer, J., Channappanavar, R., Phillips, J. M., Meyerholz, D. K. and Perlman, S. 2015. The nsp3 macrodomain promotes virulence in mice with coronavirus-induced encephalitis. *Journal of Virology*, 89(3): 1523–1536.
- Ferlita, S., Yegiazaryan, A., Noori, N., Lal, G., Nguyen, T., To, K. and Venketaraman, V. 2019. Type 2 Diabetes Mellitus and Altered Immune System Leading to Susceptibility to Pathogens, Especially *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Clinical Medicine*, 8(12).
- Ferrario, C. M., Jessup, J., Chappell, M. C., Averill, D. B., Brosnihan, K. B., Tallant, E. A., Diz, D. I. and Gallagher, P. E. 2005. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*, 111(20): 2605–2610.

- Freundt, E. C., Yu, L., Park, E., Lenardo, M. J. and Xu, X.-N. 2009. Molecular determinants for subcellular localization of the severe acute respiratory syndrome coronavirus open reading frame 3b protein. *Journal of Virology*, 83(13): 6631–6640.
- Giamarellos-Bourboulis, E. J., Netea, M. G., Rovina, N., Akinosoglou, K., Antoniadou, A., Antonakos, N., Damoraki, G., Gkavogianni, T., Adami, M.-E., Katsaounou, P., Ntaganou, M., Kyriakopoulou, M., Dimopoulos, G., Koutsodimitropoulos, I., Velissaris, D., Koufargyris, P., Karageorgos, A., Katrini, K., Lekakis, V., ... Koutsoukou, A. 2020. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host & Microbe*, 27(6): 992-1000.e3.
- Gu, J., Gong, E., Zhang, B., Zheng, J., Gao, Z., Zhong, Y., Zou, W., Zhan, J., Wang, S., Xie, Z., Zhuang, H., Wu, B., Zhong, H., Shao, H., Fang, W., Gao, D., Pei, F., Li, X., He, Z., ... Leong, A. S.-Y. 2005. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *The Journal of Experimental Medicine*, 202(3): 415–424.
- Gubernatorova, E. O., Gorshkova, E. A., Polinova, A. I. and Drutskaya, M. S. 2020. IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 53, 13–24.
- Guo, W., Li, M., Dong, Y., Zhou, H., Zhang, Z., Tian, C., Qin, R., Wang, H., Shen, Y., Du, K., Zhao, L., Fan, H., Luo, S. and Hu, D. 2020. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 36(7): e3319.
- Guo, Y.-R., Cao, Q.-D., Hong, Z.-S., Tan, Y.-Y., Chen, S.-D., Jin, H.-J., Tan, K.-S., Wang, D.-Y. and Yan, Y. 2020. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Military Medical Research*, 7(1): 11.
- Gupta, R., Ghosh, A., Singh, A. K. and Misra, A. 2020. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 14(3): 211–212.
- Guzmán-Flores, J. M. and López-Briones, S. 2012. [Cells of innate and adaptive immunity in type 2 diabetes and obesity]. *Gaceta Medica de Mexico*, 148(4): 381–389.

- Han, M., Ma, K., Wang, X., Yan, W., Wang, H., You, J., Wang, Q., Chen, H., Guo, W., Chen, T., Ning, Q. and Luo, X. 2021. Immunological Characteristics in Type 2 Diabetes Mellitus Among COVID-19 Patients. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 596518.
- Healy, S. J., Nagaraja, H. N., Alwan, D. and Dungan, K. M. 2017. Prevalence, predictors, and outcomes of steroid-induced hyperglycemia in hospitalized patients with hematologic malignancies. *Endocrine*, 56(1): 90–97.
- Henry, B. M., de Oliveira, M. H. S., Benoit, S., Plebani, M. and Lippi, G. 2020. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 58(7): 1021–1028.
- Herold, T., Jurinovic, V., Arnreich, C., Lipworth, B. J., Hellmuth, J. C., von Bergwelt-Baildon, M., Klein, M. and Weinberger, T. 2020. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 146(1): 128-136.e4.
- Heurich, A., Hofmann-Winkler, H., Gierer, S., Liepold, T., Jahn, O. and Pöhlmann, S. 2014. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *Journal of Virology*, 88(2): 1293–1307.
- Ho, J. C., Ooi, G. C., Mok, T. Y., Chan, J. W., Hung, I., Lam, B., Wong, P. C., Li, P. C., Ho, P. L., Lam, W. K., Ng, C. K., Ip, M. S., Lai, K. N., Chan-Yeung, M. and Tsang, K. W. 2003. High-Dose Pulse Versus Nonpulse Corticosteroid Regimens in Severe Acute Respiratory Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 168(12): 1449–1456.
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N.-H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C. and Pöhlmann, S. 2020. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2): 271-280.e8.
- Hsu, P. P. and Sabatini, D. M. 2008. Cancer cell metabolism: Warburg and beyond. *Cell*, 134(5): 703–707.

- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. 2020a. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223): 497–506.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. 2020b. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*: 395(10223): 497–506.
- Hussein, H. A.-B., Gomaa, M. S. and Mohammed, S. R. 2022. Prevalence of COVID-19 associated cytokine storm in diabetic versus non diabetic patients. *Fayoum University Medical Journal*, 10(3): 1–10.
- Ikeda, Y., Ito, H. and Hashimoto, K. 1999. Effect of camostat mesilate on urinary protein excretion in three patients with advanced diabetic nephropathy. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 13(1): 56–58.
- Jiang, S., Hillyer, C. and Du, L. 2020. Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses. *Trends in Immunology*, 41(5): 355–359.
- Johnson, R. M. and Vinetz, J. M. (2020). Dexamethasone in the management of covid - 19. *BMJ (Clinical Research Ed.)*: 370, m2648.
- Kadhim, A. S. and Abdullah, Y. J. 2021. Serum levels of interleukin-6, ferritin, C-reactive protein, lactate dehydrogenase, D-dimer, and count of lymphocytes and neutrophils in COVID-19 patients: Its correlation to the disease severity. *Biomedical and Biotechnology Research Journal (BBRJ)*: 5(1): 69.
- Karnowski, A., Chevrier, S., Belz, G. T., Mount, A., Emslie, D., D’Costa, K., Tarlinton, D. M., Kallies, A. and Corcoran, L. M. 2012. B and T cells collaborate in antiviral responses via IL-6, IL-21, and transcriptional activator and coactivator, Oct2 and OBF-1. *The Journal of Experimental Medicine*, 209(11): 2049–2064.
- Kaur, R., Kaur, M. and Singh, J. 2018. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovascular Diabetology*, 17(1): 121.
- Kernan, K. F. and Carcillo, J. A. 2017. Hyperferritinemia and inflammation. *International Immunology*, 29(9): 401–409.

- Knaap, R. C. M., Fernández-Delgado, R., Dalebout, T. J., Oreshkova, N., Bredenbeek, P. J., Enjuanes, L., Sola, I., Snijder, E. J. and Kikkert, M. 2019. The deubiquitinating activity of Middle East respiratory syndrome coronavirus papain-like protease delays the innate immune response and enhances virulence in a mouse model. *BioRxiv*, 7: 84.
- Korean Society of Epidemiology, K. S. and Diseases, K. S. of I. 2020. Report on the epidemiological features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in the Republic of Korea from January 19 to March 2, 2020. *Journal of Korean Medical Science*, 35(10).
- Kreutz, R., Algharably, E. A. E. H., Azizi, M., Dobrowolski, P., Guzik, T., Januszewicz, A., Persu, A., Prejbisz, A., Riemer, T. G., Wang, J. G. and Burnier, M. 2020. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: Implications for covid-19. *Cardiovascular Research*, 116(10): 1688–1699.
- Lambotte, O., Cacoub, P., Costedoat, N., Le Moel, G., Amoura, Z. and Piette, J.-C. 2003. High ferritin and low glycosylated ferritin may also be a marker of excessive macrophage activation. *The Journal of Rheumatology*, 30(5): 1027–1028.
- Lemkes, B. A., Hermanides, J., Devries, J. H., Holleman, F., Meijers, J. C. M. and Hoekstra, J. B. L. 2010. Hyperglycemia: a prothrombotic factor? *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH*, 8(8): 1663–1669.
- Li, B., Yang, J., Zhao, F., Zhi, L., Wang, X., Liu, L., Bi, Z. and Zhao, Y. 2020. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology : Official Journal of the German Cardiac Society*, 109(5): 531–538.
- Li, Geng, Fan, Y., Lai, Y., Han, T., Li, Z., Zhou, P., Pan, P., Wang, W., Hu, D., Liu, X., Zhang, Q. and Wu, J. 2020. Coronavirus infections and immune responses. *Journal of Medical Virology*, 92(4): 424–432.
- Li, Gerui, Chen, Z., Lv, Z., Li, H., Chang, D. and Lu, J. 2021. Diabetes Mellitus and COVID-19: Associations and Possible Mechanisms. *International Journal of Endocrinology*, 2021, 7394378.

- Li, Guozhen, Deng, Q., Feng, J., Li, F., Xiong, N. and He, Q. 2020. Clinical Characteristics of Diabetic Patients with COVID-19. *Journal of Diabetes Research*, 2020, 1652403.
- Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K. S. M., Lau, E. H. Y., Wong, J. Y., Xing, X., Xiang, N., Wu, Y., Li, C., Chen, Q., Li, D., Liu, T., Zhao, J., Liu, M., ... Feng, Z. 2020. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *The New England Journal of Medicine*, 382(13): 1199–1207.
- Li, X., Geng, M., Peng, Y., Meng, L. and Lu, S. 2020. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 10(2): 102–108.
- Liang, Y., Deng, H., Bi, S., Cui, Z., A, L., Zheng, D. and Wang, Y. 2015. Urinary Angiotensin Converting Enzyme 2 Increases in Patients With Type 2 Diabetic Mellitus. *Kidney and Blood Pressure Research*, 40(2): 101–110.
- Lippi, G., Plebani, M. and Henry, B. M. 2020. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 506, 145–148.
- Liu, F., Long, X., Zhang, B., Zhang, W., Chen, X. and Zhang, Z. 2020. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 18(9): 2128-2130.e2.
- Lönnrot, M., Lynch, K. F., Elding Larsson, H., Lernmark, Å., Rewers, M. J., Törn, C., Burkhardt, B. R., Briesse, T., Hagopian, W. A., She, J.-X., Simell, O. G., Toppari, J., Ziegler, A.-G., Akolkar, B., Krischer, J. P., Hyöty, H. and TEDDY Study Group. 2017. Respiratory infections are temporally associated with initiation of type 1 diabetes autoimmunity: the TEDDY study. *Diabetologia*, 60(10): 1931–1940.
- Mackiewicz, A., Schooltink, H., Heinrich, P. C. and Rose-John, S. 1992. Complex of soluble human IL-6-receptor/IL-6 up-regulates expression of acute-phase proteins. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*: 149(6): 2021–2027.
- Magro, C., Mulvey, J. J., Berlin, D., Nuovo, G., Salvatore, S., Harp, J., Baxter-Stoltzfus, A. and Laurence, J. 2020. Complement associated microvascular injury and

- thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Translational Research : The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 220, 1–13.
- Martinez-Outschoorn, U. E., Prisco, M., Ertel, A., Tsirigos, A., Lin, Z., Pavlides, S., Wang, C., Flomenberg, N., Knudsen, E. S., Howell, A., Pestell, R. G., Sotgia, F. and Lisanti, M. P. 2011. Ketones and lactate increase cancer cell “stemness,” driving recurrence, metastasis and poor clinical outcome in breast cancer: achieving personalized medicine via Metabolo-Genomics. *Cell Cycle* (Georgetown, Tex.): 10(8): 1271–1286.
- Masters, P. S. 2006. The molecular biology of coronaviruses. *Advances in Virus Research*, 66, 193–292.
- Matsumoto, H., Kasai, T., Sato, A., Ishiwata, S., Yatsu, S., Shitara, J., Murata, A., Kato, T., Suda, S., Matsue, Y., Hiki, M., Takagi, A. and Daida, H. 2019. Association between C-reactive protein levels at hospital admission and long-term mortality in patients with acute decompensated heart failure. *Heart and Vessels*, 34(12): 1961–1968.
- McFadyen, J. D., Stevens, H. and Peter, K. 2020. The emerging threat of (micro) thrombosis in COVID-19 and its therapeutic implications. *Circulation Research*, 127(4): 571–587.
- Mehta, N., Kalra, A., Nowacki, A. S., Anjewierden, S., Han, Z., Bhat, P., Carmona-Rubio, A. E., Jacob, M., Procop, G. W., Harrington, S., Milinovich, A., Svensson, L. G., Jehi, L., Young, J. B. and Chung, M. K. 2020. Association of Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*, 5(9): 1020–1026.
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., Manson, J. J. and HLH Across Speciality Collaboration, U. 2020. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* (London, England): 395(10229): 1033–1034.
- Milbrandt, E. B., Reade, M. C., Lee, M., Shook, S. L., Angus, D. C., Kong, L., Carter, M., Yealy, D. M. and Kellum, J. A. 2009. Prevalence and Significance of

- Coagulation Abnormalities in Community-Acquired Pneumonia. *Molecular Medicine*, 15(11–12): 438–445.
- Milne, S., Yang, C. X., Timens, W., Bossé, Y. and Sin, D. D. (2020). SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and RAAS inhibitors. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 8(6): 50–51.
- Murphy, K., Travers, P. and Walport, M. 2008. *Janeway's immunobiology*. Garland science. New York, NY, USA, 3.
- Nelemans, T. and Kikkert, M. 2019. Viral Innate Immune Evasion and the Pathogenesis of Emerging RNA Virus Infections. *Viruses*, 11(10).
- Nemeth, E., Rivera, S., Gabayan, V., Keller, C., Taudorf, S., Pedersen, B. K. and Ganz, T. 2004. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *The Journal of Clinical Investigation*, 113(9): 1271–1276.
- Nyambuya, T. M., Dlodla, P. V., Mxinwa, V. and Nkambule, B. B. 2020. T-cell activation and cardiovascular risk in adults with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*: 210, 108313.
- Ocaranza, M. P., Godoy, I., Jalil, J. E., Varas, M., Collantes, P., Pinto, M., Roman, M., Ramirez, C., Copaja, M., Diaz-Araya, G., Castro, P. and Lavandero, S. 2006. Enalapril Attenuates Downregulation of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in the Late Phase of Ventricular Dysfunction in Myocardial Infarcted Rat. *Hypertension*, 48(4): 572–578.
- Odegaard, J. I. and Chawla, A. 2012. Connecting type 1 and type 2 diabetes through innate immunity. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(3): a007724.
- Oikarinen, S., Martiskainen, M., Tauriainen, S., Huhtala, H., Ilonen, J., Veijola, R., Simell, O., Knip, M. and Hyöty, H. 2011. Enterovirus RNA in blood is linked to the development of type 1 diabetes. *Diabetes*, 60(1): 276–279.
- Patra, T., Meyer, K., Geerling, L., Isbell, T. S., Hoft, D. F., Brien, J., Pinto, A. K., Ray, R. B. and Ray, R. 2020. SARS-CoV-2 spike protein promotes IL-6 trans-signaling by activation of angiotensin II receptor signaling in epithelial cells. *PLoS Pathogens*, 16(12): e1009128.

- Posthuma, C. C., Te Velthuis, A. J. W. and Snijder, E. J. 2017. Nidovirus RNA polymerases: Complex enzymes handling exceptional RNA genomes. *Virus Research*, 234, 58–73.
- Promptchara, E., Ketloy, C. and Palaga, T. 2020. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 38(1): 1–9.
- Pugliese, G., Vitale, M., Resi, V. and Orsi, E. 2020. Is diabetes mellitus a risk factor for COronaVirus Disease 19 (COVID-19)? *Acta Diabetologica*, 57(11): 1275–1285.
- Rabi, F. A., Al Zoubi, M. S., Kasasbeh, G. A., Salameh, D. M. and Al-Nasser, A. D. (2020). SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens (Basel, Switzerland)*: 9(3). <https://doi.org/10.3390/pathogens9030231>
- Ramadevi, K. and Kadiyala, P. 2021. Comparison of Inflammatory Markers and Lung Involvement Between Diabetic And Non Diabetic Covid-19 Patients. *Sciences*, 9: 143-145.
- Rao, S., Lau, A. and So, H.-C. 2020. Exploring Diseases/Traits and Blood Proteins Causally Related to Expression of ACE2, the Putative Receptor of SARS-CoV-2: A Mendelian Randomization Analysis Highlights Tentative Relevance of Diabetes-Related Traits. *Diabetes Care*, 43(7): 1416–1426.
- Rasmussen, T., Witsø, E., Tapia, G., Stene, L. C. and Rønningen, K. S. 2011. Self-reported lower respiratory tract infections and development of islet autoimmunity in children with the type 1 diabetes high-risk HLA genotype: the MIDIA study. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 27(8): 834–837.
- Reddy, R., Asante, I., Liu, S., Parikh, P., Liebler, J., Borok, Z., Rodgers, K., Baydur, A. and Louie, S. G. 2019. Circulating angiotensin peptides levels in Acute Respiratory Distress Syndrome correlate with clinical outcomes: A pilot study. *PloS One*, 14(3): e0213096.
- Reynolds, H. R., Adhikari, S., Pulgarin, C., Troxel, A. B., Iturrate, E., Johnson, S. B., Hausvater, A., Newman, J. D., Berger, J. S., Bangalore, S., Katz, S. D., Fishman, G. I., Kunichoff, D., Chen, Y., Ogedegbe, G. and Hochman, J. S. 2020. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382(25): 2441–2448.

- Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., the Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby, D. P., Becker, L. B., Chelico, J. D., Cohen, S. L., Cookingham, J., Coppa, K., Diefenbach, M. A., Dominello, A. J., Duer-Hefele, J., Falzon, L., Gitlin, J., Hajizadeh, N., ... Zanos, T. P. 2020. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, 323(20): 2052–2059.
- Rodelo, J. R., De la Rosa, G., Valencia, M. L., Ospina, S., Arango, C. M., Gómez, C. I., García, A., Nuñez, E. and Jaimes, F. A. 2012. D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. *The American Journal of Emergency Medicine*, 30(9): 1991–1999.
- Rosário, C., Zandman-Goddard, G., Meyron-Holtz, E. G., D’Cruz, D. P. and Shoenfeld, Y. 2013. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still’s disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Medicine*, 11, 1–11.
- Rose-John, S. 2020. Interleukin-6 signalling in health and disease. *F1000Research*, 9.
- Ruiz, P. L. D., Tapia, G., Bakken, I. J., Håberg, S. E., Hungnes, O., Gulseth, H. L. and Stene, L. C. 2018. Pandemic influenza and subsequent risk of type 1 diabetes: a nationwide cohort study. *Diabetologia*, 61(9): 1996–2004.
- Scheller, J. and Rose-John, S. 2006. Interleukin-6 and its receptor: from bench to bedside. *Medical Microbiology and Immunology*, 195(4): 173–183.
- Schoeman, D. and Fielding, B. C. 2019. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology Journal*, 16(1): 69.
- Shang, J., Wang, Q., Zhang, H., Wang, X., Wan, J., Yan, Y., Gao, Y., Cheng, J., Li, Z. and Lin, J. 2021. The Relationship Between Diabetes Mellitus and COVID-19 Prognosis: A Retrospective Cohort Study in Wuhan, China. *The American Journal of Medicine*, 134(1): e6–e14.
- Shoelson, S. E., Lee, J. and Goldfine, A. B. 2006. Inflammation and insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*, 116(7): 1793–1801.
- Siddiqi, H. K. and Mehra, M. R. 2020. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *The Journal of*

- Heart and Lung Transplantation : The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation, 39(5): 405–407.
- Simmons, G., Zmora, P., Gierer, S., Heurich, A. and Pöhlmann, S. 2013. Proteolytic activation of the SARS-coronavirus spike protein: cutting enzymes at the cutting edge of antiviral research. *Antiviral Research*, 100(3): 605–614.
- Simone, G. de. 2020. Web site. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang). date accessed: 12.05.2023.
- Snell-Bergeon, J. K., Smith, J., Dong, F., Barón, A. E., Barriga, K., Norris, J. M. and Rewers, M. 2012. Early childhood infections and the risk of islet autoimmunity: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetes Care*, 35(12): 2553–2558.
- Su, H., Lei, C.-T. and Zhang, C. 2017. Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: An Update. *Frontiers in Immunology*, 8, 405.
- Sun, L., Xing, Y., Chen, X., Zheng, Y., Yang, Y., Nichols, D. B., Clementz, M. A., Banach, B. S., Li, K., Baker, S. C. and Chen, Z. 2012. Coronavirus papain-like proteases negatively regulate antiviral innate immune response through disruption of STING-mediated signaling. *PloS One*, 7(2): e30802.
- Sungnak, W., Huang, N., Bécavin, C., Berg, M. and HCA Lung Biological Network. 2020. SARS-CoV-2 Entry Genes Are Most Highly Expressed in Nasal Goblet and Ciliated Cells within Human Airways. *ArXiv*, 6: 96.
- Tai, W., He, L., Zhang, X., Pu, J., Voronin, D., Jiang, S., Zhou, Y. and Du, L. 2020. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cellular & Molecular Immunology*, 17(6): 613–620.
- Tan, L., Wang, Q., Zhang, D., Ding, J., Huang, Q., Tang, Y.-Q., Wang, Q. and Miao, H. 2020. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1): 33.
- Tanaka, T., Narazaki, M. and Kishimoto, T. 2014. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 6(10): a016295.
- Tang, F., Quan, Y., Xin, Z.-T., Wrammert, J., Ma, M.-J., Lv, H., Wang, T.-B., Yang, H., Richardus, J. H., Liu, W. and Cao, W.-C. 2011. Lack of peripheral memory B

- cell responses in recovered patients with severe acute respiratory syndrome: a six-year follow-up study. *Journal of Immunology* (Baltimore, Md. : 1950): 186(12): 7264–7268.
- Tang, Y., Liu, J., Zhang, D., Xu, Z., Ji, J. and Wen, C. 2020. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Frontiers in Immunology*, 11, 1708.
- Tay, M. Z., Poh, C. M., Rénia, L., MacAry, P. A. and Ng, L. F. P. 2020. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews. Immunology*, 20(6): 363–374.
- The RECOVERY Collaborative Group. 2021. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 384(8): 693–704.
- Totura, A. L. and Baric, R. S. 2012. SARS coronavirus pathogenesis: host innate immune responses and viral antagonism of interferon. *Current Opinion in Virology*, 2(3): 264–275.
- Tousoulis, D., Papageorgiou, N., Androulakis, E., Siasos, G., Latsios, G., Tentolouris, K. and Stefanadis, C. 2013. Diabetes Mellitus-Associated Vascular Impairment. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(8): 667–676.
- Ulhaq, Z. S. and Soraya, G. V. 2020. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Medecine et maladies infectieuses*, 50(4): 382.
- Unver, N. and McAllister, F. 2018. IL-6 family cytokines: Key inflammatory mediators as biomarkers and potential therapeutic targets. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 41, 10–17.
- Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., Mehra, M. R., Schuepbach, R. A., Ruschitzka, F. and Moch, H. 2020. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* (London, England): 395(10234): 1417–1418.
- Velavan, T. P. and Meyer, C. G. 2020. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *International Journal of Infectious Diseases : IJID : Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 95, 304–307.
- Walls, A. C., Park, Y.-J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T. and Veasley, D. 2020. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, 181(2): 281-292.e6.

- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X. and Peng, Z. 2020. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11): 1061–1069.
- Wang, Z., Yang, B., Li, Q., Wen, L. and Zhang, R. 2020. Clinical Features of 69 Cases With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(15): 769–777.
- Warusevitane, A., Karunatilake, D., Sim, J., Smith, C. and Roffe, C. 2016. Early Diagnosis of Pneumonia in Severe Stroke: Clinical Features and the Diagnostic Role of C-Reactive Protein. *PloS One*, 11(3): e0150269.
- WHO. 2023. Web site. <https://covid19.who.int/>. date accessed: 15.05.2023.
- Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., Zhang, L., Zhou, X., Du, C., Zhang, Y., Song, J., Wang, S., Chao, Y., Yang, Z., Xu, J., Zhou, X., Chen, D., Xiong, W., ... Song, Y. 2020. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*, 180(7): 934–943.
- Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y.-M., Wang, W., Song, Z.-G., Hu, Y., Tao, Z.-W., Tian, J.-H., Pei, Y.-Y., Yuan, M.-L., Zhang, Y.-L., Dai, F.-H., Liu, Y., Wang, Q.-M., Zheng, J.-J., Xu, L., Holmes, E. C. and Zhang, Y.-Z. 2020. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579(7798): 265–269.
- Wu, M. Y., Yao, L., Wang, Y., Zhu, X. Y., Wang, X. F., Tang, P. J. and Chen, C. 2020. Clinical evaluation of potential usefulness of serum lactate dehydrogenase (LDH) in 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Respiratory Research*, 21: 1-6.
- Wu, Z. and McGoogan, J. M. 2020. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*, 323(13): 1239–1242.
- Wysocki, J., Ye, M., Soler, M. J., Gurley, S. B., Xiao, H. D., Bernstein, K. E., Coffman, T. M., Chen, S. and Battle, D. 2006. ACE and ACE2 activity in diabetic mice. *Diabetes*, 55(7): 2132–2139.

- Xiao, J., Ma, L., Gao, J., Yang, Z., Xing, X., Zhao, H., Jiao, J. and Li, G. 2004. [Glucocorticoid-induced diabetes in severe acute respiratory syndrome: the impact of high dosage and duration of methylprednisolone therapy]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 43(3): 179–182.
- Xu, H., Zhong, L., Deng, J., Peng, J., Dan, H., Zeng, X., Li, T. and Chen, Q. 2020. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Science*, 12(1): 8.
- Yan, Y., Yang, Y., Wang, F., Ren, H., Zhang, S., Shi, X., Yu, X. and Dong, K. 2020. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 8(1).
- Yang, J. K., Feng, Y., Yuan, M. Y., Yuan, S. Y., Fu, H. J., Wu, B. Y., Sun, G. Z., Yang, G. R., Zhang, X. L., Wang, L., Xu, X., Xu, X. P. and Chan, J. C. N. 2006. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabetic Medicine*, 23(6): 623–628.
- Yang, J., Zheng, Y., Gou, X., Pu, K., Chen, Z., Guo, Q., Ji, R., Wang, H., Wang, Y. and Zhou, Y. 2020. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases : IJID : Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 94, 91–95.
- Yang, J.-K., Lin, S.-S., Ji, X.-J. and Guo, L.-M. 2010. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetologica*, 47(3): 193–199.
- Yang, K. and Chaput, J. C. 2021. REVEALR: a multicomponent XNAzyme-based nucleic acid detection system for SARS-CoV-2. *Journal of the American Chemical Society*, 143(24): 8957-8961.
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S. and Shang, Y. 2020. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 8(5): 475–481.

- Yi, Y., Lagniton, P. N. P., Ye, S., Li, E. and Xu, R.-H. 2020. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *International Journal of Biological Sciences*, 16(10): 1753–1766.
- Zhang, D., Zhou, X., Yan, S., Tian, R., Su, L., Ding, X., Xiao, M., Chen, Y., Zhao, H., Chen, H., Zhang, H., Li, Z., Li, Q., Xu, Y., Yan, X., Li, Y. and Zhang, S. 2020. Correlation between cytokines and coagulation-related parameters in patients with coronavirus disease 2019 admitted to ICU. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 510, 47–53.
- Zhang, H., Penninger, J. M., Li, Y., Zhong, N. and Slutsky, A. S. 2020. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Medicine*, 46(4): 586–590.
- Zhao, J., Hu, Y., Du, R., Chen, Z., Jin, Y., Zhou, M., Zhang, J., Qu, J. and Cao, B. 2020. Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi = Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi = Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 43, E007.
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H. and Cao, B. 2020. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*: 395(10229): 1054–1062.
- Zhou, W., Ye, S., Wang, W., Li, S. and Hu, Q. 2020. Clinical Features of COVID-19 Patients with Diabetes and Secondary Hyperglycemia. *Journal of Diabetes Research*, 2020, 3918723.
- Zhu, L., She, Z.-G., Cheng, X., Qin, J.-J., Zhang, X.-J., Cai, J., Lei, F., Wang, H., Xie, J., Wang, W., Li, H., Zhang, P., Song, X., Chen, X., Xiang, M., Zhang, C., Bai, L., Xiang, D., Chen, M.-M. and Li, H. 2020. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metabolism*, 31(6): 1068-1077.
- Zhu, Y., Zhang, M., Jie, Z. and Tao, S. 2022. Nucleic acid testing of SARS-CoV-2: A review of current methods, challenges, and prospects. *Frontiers in Microbiology*, 13: 5004.

Zumla, A., Hui, D. S., Azhar, E. I., Memish, Z. A. and Maeurer, M. 2020. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. Lancet (London, England), 395(10224): 35-36.



EKLER

EK 1. Etik kurul onayı



EK 1. Etik kurul onayı



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı-Soyadı : Hadeer Ghazi Kadhim KADHIM

Eğitim durumu

Yüksek Lisans	Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı	2021- 2023
Lisans	Mazaya Üniversite Akademisi Tıbbi Teknoloji Fakültesi Tıbbi Laboratuvar Teknolojileri Bölümü	2017-2018